FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL
UNIVERSITE PARIS V

ANNEE 1971

THESE

N° 74

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel GATELAIS

Né le 29 juillet 1944 à CHATEAUDUN (28)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

RESULTATS D'UNE ENQUETE SEMIOLOGIQUE ET SEROLOGIQUE

des principales affections aiguës respiratoires virales de l'enfant en milieu hospitalier

Président : M. ROSSIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL
UNIVERSITE PARIS V

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel GATELAIS

Né le 29 juillet 1944 à CHATEAUDUN (28)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

RESULTATS D'UNE ENQUETE SEMIOLOGIQUE ET SEROLOGIQUE

des principales affections aiguës respiratoires virales de l'enfant en milieu hospitalier

Président : M. ROSSIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES Em ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma Femme,

A mes Parents,

A ma Famille,

A mes Amis, et tout particulièrement le Docteur BOUILLIE J.L.
et le Docteur DOUMALAS A.

A ma Femme,

A mes Parents,

A ma Famille,

A mes Amis, et tous particulièrement le Docteur ROUILLIE J.L.

et le Docteur ROUMAJAC A.

Je remercie tout particulièrement,

Monsieur le Professeur Agrégé Ch. BACH,
qui a bien voulu me confier ce travail,
et me dispenser les conseils utiles afin
de l'effectuer.

Monsieur le Professeur Agrégé TOURNIER et Coll.,
qui nous ont permis de réaliser cette enquête.

Monsieur le Professeur A. ROSSIER,
qui a eu la gentillesse de bien vouloir
présider cette thèse.

Je remercie tout particulièrement,

Monsieur le Professeur Agrégé Ch. DUCH,
qui a bien voulu me confier ce travail,
et me dispenser les conseils utiles afin
de l'effectuer.

Monsieur le Professeur Agrégé TOURNIER et Coll.,
qui nous ont permis de réaliser cette enquête.

Monsieur le Professeur A. ROSSIER,
qui a eu la gentillesse de bien vouloir
présider cette thèse.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le regretté Professeur PATEL
Monsieur le Professeur DELARUE
Monsieur le Professeur LOEPER
Monsieur le Professeur Agrégé MOREAU
Monsieur le Professeur Agrégé HERVE

A mes Maîtres d'Externat en Pédiatrie :

Monsieur le Professeur PETIT
Monsieur le Professeur Agrégé BACH Ch.
Monsieur le Professeur THIEFFRY S.
Monsieur le Professeur ROSSIER A.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le regretté Professeur PATEL
Monsieur le Professeur DELAHUE
Monsieur le Professeur LOEPER
Monsieur le Professeur Agrégé MOREAU
Monsieur le Professeur Agrégé MERVE

A mes Maîtres d'Externat en Pédiatrie :

Monsieur le Professeur PETIT
Monsieur le Professeur Agrégé BACH Gh.
Monsieur le Professeur THIERRY S.
Monsieur le Professeur ROSSIER A.

I N T R O D U C T I O N

Nous avons étudié les résultats d'une enquête sérologique des principales affections virales à expression respiratoire. Nous avons dressé un bilan clinique et étiologique de divers tableaux (rhinopharyngite, laryngé ou pulmonaire) dont l'aspect et l'évolution ne permet pas d'évoquer une cause d'ordre microbienne.

Cette enquête comporte des réserves: deux principaux écueils ont contribué à limiter sa rigueur :

1.- Elle intéresse des affections souvent bénignes quoique parfois spectaculaires, ne nécessitant le plus souvent pas une hospitalisation suffisamment longue pour que l'on puisse toujours pratiquer l'enquête biologique de façon complète.

2.- Elle a été effectuée dans un service de pédiatrie générale, accueillant un éventail pathologique très large, donc hétérogène et varié.

Son principal but est de tenter de répondre à plusieurs questions :

- Que peut-on attendre des résultats de la sérologie virale
- Quelle est la fréquence relative des symptômes observés dans ce groupe d'affection si fréquent
- Dans le cas où l'on peut sur la biologie évoquer une étiologie virale précise, est-il possible de superposer le tableau observé aux schémas cliniques considérés comme typiques.
- Peut-on évoquer sur les seules données cliniques et épidémiologiques un virus ou un groupe de virus particulier.

PLAN D'ETUDE

Après avoir essayé, selon les données de la littérature, de déterminer la place des viroses dans l'ensemble étiologique des maladies aigues respiratoires de l'enfant, nous exposerons le matériel et les méthodes de notre enquête et nous ferons le répertoire des divers syndromes cliniques observés. Nous donnerons ensuite les résultats globaux de notre étude, que nous discuterons.

Puis nous envisagerons, un à un, les principaux virus ou groupes de virus responsables rencontrés dans notre enquête : MYXOVIRUS INFLUENZAE et PARAINFLUENZAE, ADENOVIRUS et VIRUS RESPIRATOIRE SYNCITIAL, ainsi qu'un agent non viral : MYCOPLASMA PNEUMONIAE. Nous résumerons les principaux caractères de ces affections et nous étudierons nos résultats comparativement aux données maintenant classiques.

A la fin de l'ouvrage figureront les principaux tableaux synthétiques.

PLACE DES VIROSES DANS LES AFFECTIONS AIGUES RESPIRATOIRES

Les étiologies des affections respiratoires aiguës sont variées. Elles ont été diversement appréciées selon les époques.

Dans un premier temps, on ne connait que les agents microbiens. Tout naturellement on considère les bactéries comme cause essentielle des affections respiratoires aiguës (82,88).

Puis avec la virologie, le perfectionnement des moyens diagnostics biologiques, les bactéries sont peu à peu écartées en tant qu'agent étiologique essentiel. On considère à l'heure actuelle que la place des virus est prépondérante; les bactéries semblent intervenir rarement comme agent primitif, mais comme agent de surinfection greffé sur la maladie primitive d'ordre viral (démontré pour la grippe : 35,63,101). Ajoutons à celà que le niveau de vie, l'hygiène, et la mise fréquente sous couverture antibiotique dans la crainte de la survenue d'un processus microbien, ont contribué certainement à une diminution de ce dernier. Les virus semblent donc correspondre à une partie de ce que l'on nommait les facteurs favorisants de terrain, en intervenant dans la survenue de phénomènes bactériens.

Le streptocoque hémolytique est unanimement considéré comme être l'étiologie de la scarlatine et de nombreuses amygdalites, le pneumocoque responsable de la pneumonie lobaire aiguë (47). L'hémophilus Influenzae, le staphylocoque, le pneumocoque peuvent intervenir comme agents de surinfection de grippes confirmées. Mais l'isolement de nombreuses bactéries telles que le staphylocoque et l'hémophilus a été trouvé aussi fréquent chez des malades témoins que chez ceux atteints de pneumopathies, et ce, particulièrement chez l'enfant (4,83,106,113,5

De nombreux autres travaux tendent à prouver que l'étiologie bactérienne tient un faible rôle dans les pneumopathies aiguës de l'enfant (18,39,52,62,107, 109,5).

Les agents de la psittacose et de l'ornithose (découverts en I930 par BEDSON 3) provoquent, transmis à l'homme, des affections respiratoires très diverses, allant du simple rhume à la pneumopathie sévère. ANDREWS et PEREIRA* démontrent qu'il ne s'agit pas de virus, mais d'une sorte de bactérie, proche des rickettsies (dont l'une d'entre elle : rickettsia Burnetti est responsable de la fièvre Q. répondant également à un tableau clinique respiratoire).

L'agent de la pneumonie atypique d'EATON (28) a été identifié en I962 comme un micro-organisme différent des virus par sa taille, ses possibilités de culture, et le nom de MYCOPLASMA.PNEUMONIAE a été proposé (14).

Le premier virus reconnu comme responsable d'affections respiratoires a été le virus grippal. A partir de la mise au point des cultures de tissu permettant le développement et l'isolement des virus par ENDERS en I949 (30), on apprend à connaître les virus et leurs principales manifestations pathologiques tant chez l'homme que chez l'animal.

En I959 avec le "WHO EWPERT COMMITIE ON RESPIRATORY DISEASES", le rôle des MYXOVIRUS INFLUENZAE et de certaines souches d'ADENOVIRUS semble bien établi (85).

En I963, PARROT (77) et SAMAILLE (90) dressent un bilan des principales étiologies des affections respiratoires aiguës, s'accordant à négliger l'importance des bactéries : ils mentionnent les myxovirus (Influenzae et Para-influenzae) le Virus Respiratoire Syncitial (RSV), les Adénovirus, certains Entérovirus (Coxsackie - Echo - Coryzavirus - Rhinovirus), les Réovirus, le virus de la Rougeole et de la Varicelle, en leur adjoignant des agents non viraux ; BEDSONIA (ornithose et psittacose) le Mycoplasma pneumoniae, et rickettsia burnetti (ce dernier étant considéré comme tout à fait mineur).

PARROT pratique des prélèvements rhinopharyngés chez 8000 nourrissons et jeunes enfants : il se rend ainsi compte de l'importance toute privilégiée du RSV et des Parainfluenzae chez le nourrisson. Il accorde une plus grande fréquence aux mixo et adénovirus, au RSV et au mycoplasme, considérant les

---

* ANDREWS C. and PEREIRA M.G.:virus of vertebrates. Baillère Tindall et Cassel. London I967.

autres agents étiologiques répertoriés comme beaucoup plus rares. Il constate des corrélations entre la clinique et l'agent étiologique qui seront largement confirmées par des travaux ultérieurs.

Dans le deuxième rapport de W.H.O. en 1969 (86) la grande importance des para-influenzae 1,2,3 du RSV, des Rhinovirus est considérée comme bien établie.

Le travail tout récent de FRANSEN (38) fait le point : sa vaste enquête porte sur 1128 enfants et adultes porteurs d'affection aiguë respiratoire, d'Octobre 1963 à Mars 1967 dont 53% ont été classées pneumopathies (sur la présence de signes radiologiques). Tous ont eu une tentative d'isolement bactérien (nez, gorge, parfois expectoration) les 3 premiers Jours de l'hospitalisation (avec tentative d'isolement du mycoplasme pour le premier prélèvement)

- une tentative d'isolement viral à partir des selles chez 30% des sujets examinés
- les réactions de fixation du complément pour les virus mycoplasmes et Bedsonia (même protocole que notre enquête)
- les anti-streptolysines, pneumolysines, staphylolysines
- la fixation du complément pour hémophilus influenzae

(a été considéré comme séro-conversion une augmentation des antilysines de 2 dilutions seulement).

Ont été notées 27% d'infections virales récentes quelque soit l'âge et le type d'atteinte des patients.

L'étude des infections bactériennes par la méthode d'isolement reflète partiellement la réalité (erreurs par défaut, du fait des traitements antibiotiques systématiques : ce facteur ne semble pas limitant pour la sérologie bactérienne).

La sérologie bactérienne a été positive dans 45% des atteintes basses et 28% du reste des malades; aucune variation saisonnière n'a été notée. Le mycoplasme a été observé dans 22% des pneumopathies et dans 4% seulement du reste de malades. Les Bedsonia ont une incidence très faible (6% des pneumopathies :

observées le plus souvent chez des malades de plus de 50 ans. Leur incidence pratique est donc minime, presque négligeable, en pédiatrie). Dans les pneumopathies, un agent étiologique a été incriminé ainsi, dans 70% des cas (52% dans le reste des malades), et les séroconversions multiples ont été plus fréquentes (ce qui semble établir une corrélation entre la multiplicité des agents étiologiques et la sévérité de la maladie).

32 enfants de plus de 6 ans, hospitalisés pour une affection respiratoire aiguë ont subi simultanément sérologie et isolement viraux. Un fort pourcentage d'isolements viraux multiples a été constaté (et parfois plusieurs virus différents ont été simultanément isolés de divers endroits du tractus respiratoire d'un même malade).

Dans un second temps une enquête analogue a été faite chez 122 enfants porteurs d'affection aiguë respiratoire (dont 44 étaient hospitalisés) et 77 témoins. Une étiologie virale est découverte chez 50% des malades hospitalisés 42% des malades non hospitalisés et seulement 8% des témoins.

L'isolement d'un virus a été plus fréquent chez l'enfant, mais moins de la moitié était accompagnée d'une séroconversion (on assiste au phénomène inverse chez l'adulte).

FRANSEN tend donc à reconsidérer l'étiologie bactérienne comme très importante. Le taux des séroconversions virales décroît en fonction de l'âge. L'analyse de la partie pédiatrique de l'enquête de FRANSEN, étudiant le pourcentage de séroconversions selon le groupe étiologique, l'âge, et l'étage clinique de l'atteinte observée permet de constater que l'étiologie virale chez l'enfant de moins de 3 ans est prédominante (surtout au cours des atteintes basses); l'étiologie bactérienne est plus faible (surtout lors des atteintes des voies aériennes supérieures); l'importance du mycoplasme est faible alors que celle des "Bedsonia" devient nulle. En fonction de l'âge ces proportions s'inversent et l'étiologie bactérienne semble devenir prépondérante, alors que l'importance du mycoplasme augmente de façon spectaculaire. Le pourcentage de cas où l'on retrouve de multiples agents étiologiques simultanés est considérable.

FRANSEN attribue les cas où aucun agent n'a pu être mis en évidence d'abord à l'imperfection inéluctable de la méthode, pour une petite part aux rhinovirus et autres agents viraux (type entérovirus : 57) susceptibles d'entraîner parfois des manifestations d'ordre respiratoire, et non testés dans son étude, ainsi qu'à d'autres agents non encore répertoriés.

L'enquête de FRANSEN montre donc la valeur des études sérologiques. La plupart des autres enquêtes ont comporté des tentatives d'isolement, isolées ou associées à une enquête sérologique.

LODA et Coll. (62) utilisent isolement et sérologie virale, et l'isolement bactérien; ils étudient des enfants atteints d'affections aiguës respiratoires, hospitalisés ou non, et des témoins. Les auteurs admettent que les taux observés par exemple pour le RSV, les parainfluenzae, le mycoplasme, sont suffisamment élevés pour être significatifs par rapport aux témoins, contrairement aux isolements bactériens avec lesquels n'existent de corrélations ni d'ordre clinique, ni d'ordre épidémiologique.

NICKOL et CHERRY (72) explorent 69 enfants, atteints d'une affection aiguë des voies respiratoires et 28 témoins (méthode identique à celle de LODA). Les auteurs trouvent une infection bactérienne et, ou virale chez 76% des malades et 46% des témoins, découvrant une bactérie potentiellement pathogène par l'écouvillonnage pharungé chez 29% des malades et 11% des témoins. L'infection à mycoplasme n'a pu être démontrée, 35% des malades et 11% des témoins avaient une infection multiple (corrélation avec la sévérité clinique).

DINTER et Coll. en 1961 (27) démontrent qu'une augmentation significative des anticorps bactériens est aussi souvent retrouvée avec ou sans isolement de la bactérie correspondante. En considérant que la séroconversion a toujours une signification étiologique DINTER découvre chez de jeunes recrues 52% de viroses et 14% d'affections bactériennes isolées (mycoplasme non recherché).

STERNER et TUNEWALL (99) par la seule méthode sérologique effectuée chez 173 enfants dont 69 étaient porteurs d'une bronchopneumonie, retrouvent une affection virale et/ou une bactérie chez un tiers des malades, les infections mixtes étant

là aussi très fréquentes. Un an après TUNEWALL (105) par la même méthode découvre un taux de 75% d'affections virales et/ou bactériennes (les affections mixtes représentant 32% des cas). Il démontre par ailleurs que l'augmentation des anticorps antibactériens est très fugitive.

WIGAND et Coll. (110-111) enquêtent sur des enfants de moins de 3 ans. Un agent viral (sérologie ou isolement à partir de la gorge ou des selles) est mis en évidence dans 54% des cas. Un changement de titre des anticorps bactériens testés est constaté dans 80% des cas (la diminution de taux a été plus fréquente que la séroconversion). Les auteurs n'ont pas trouvé de corrélation évidente entre l'isolement et la sérologie bactérienne. Dans une seconde étude portant sur 92 enfants atteints d'affection aiguë respiratoire et 77 témoins, WIGAND (112) retrouve autant de changements d'anticorps antibactériens dans les 2 groupes.

STERNER (100) en 1967 étudie 176 enfants et adultes atteints d'une affection aiguë respiratoire : dont 100 présentent des signes radiologiques. La méthode sérologique utilisée seule découvre 35% d'affections virales, 19% de mycoplasme, 52% d'affections bactériennes (dont la moitié avait simultanément une infection virale): globalement un changement de titre a été observé dans 77% des cas.

Signalons enfin que quelques tentatives ont été essayées, pour différencier les grands groupes étiologiques des affections aiguës respiratoires, en dehors des moyens de diagnostic spécifiques trop tardifs pour avoir une incidence pratique sur le plan thérapeutique. L'analyse discriminative de FRANSEN (38) est une des plus intéressante : admettant la validité de son enquête exposée plus haut, il étudie chez ses 1128 patients 29 variables (signes cliniques, biologiques, critères d'âge, de mois de survenue de la maladie) : il a pu ainsi déterminer les 3 variables discriminatives afin de différencier de la meilleure façon possible les malades atteints d'une affection virale, de ceux atteints d'une affection bactérienne et à mycoplasme (en incluant parmi ces 2 dernières catégories les cas comportant simultanément une autre étiologie possible): la présence ou l'absence d'atteintes des voies aériennes basses ("pneumopathie") la numération des leucocytes à l'admission, et l'âge se sont avérés comme la combinaison asynptomatique la moins sujette à erreur et la meilleure (meilleure que si l'on y ajoute un

quatrième critère). Ce test expérimenté dans une série en 1968 a donné des résultats similaires au travail ayant servi à la standardisation de la méthode.

De ce rapide tour d'horizon, nous retiendrons que l'étiologie virale reste très importante, chez le petit enfant elle est prépondérante : ce qui justifie pleinement les raisons de notre enquête.

MATERIEL ET METHODE

Nous avons pratiqué une sérologie virale sur les enfants porteurs d'affection aiguë respiratoire admis dans le service de Novembre 1967 à Juin 1970.

Nous l'avons pratiquée surtout chez les enfants qui, à priori, ne semblaient pas atteints d'une pneumopathie d'ordre bactérien (staphylococcie ou pneumonie lobaire aiguë, par exemple) : quoique d'emblée sur les seules données chirurgicales il est souvent difficile de préjuger de l'étiologie.

Nous avons dressé pour chaque observation un bilan sémiologique.

Nous avons donc admis comme bactériennes les pneumopathies comportant une polynucléose neutrophile indiscutable, avec tableau radiologique évocateur (bloc pneumonique, ou bulles staphylococciques par exemple) et régressant de façon rapide et spectaculaire sous antibiothérapie, bien que ces 3 critères peuvent être discutés (enquêtes explorant tout le spectre étiologique des affections aiguës respiratoires).

- 152 malades ont fait l'objet de l'enquête sérologique
  - 10 étaient porteirs d'une pneumopathie d'origine probablement bactérienne et - 3 d'une staphylococcie pleuro-pulmonaire.
  - 5 ont été explorés dans le cadre d'une recherche étiologique d'une toute autre affection (un épisode myalgique, un asthme vrai, un purpura rhumatoïde, un exanthème subit avec neutropénie prolongée et une maladie des éleveurs de pigeons).

- 134 malades étaient donc porteurs soit d'une affection virale sérologiquement prouvée, soit d'un tableau ne semblant pas à postériori d'origine bactérienne.

Leur répartition selon l'âge figure sur le tableau n° X (1) : 100 avaient moins de un an (62 moins de 6 mois et 25 moins de 3 mois) : il s'agissait donc de nourrissons en grande majorité - La plupart (91) ont été hospitalisés pendant une durée égale ou inférieure à 15 jours.

Nous avons respecté les principes à observer, en vue d'une certaine rigueur dans les résultats (ces règles, peuvent être, comme nous le reverrons, remises en question, dans certains cas particuliers). Nous avons donc fait 2 prélèvements sanguins.

1.- Le premier a été effectué le plus précocément possible après la date de début de la maladie, donc à la phase aiguë. La maladie n'évoluait que depuis une période égale ou inférieure à 5 jours chez la plupart de nos enfants (103 sur 134) (tableau n° X (3) : environ un quart de nos premiers prélèvements ont été effectués avant le 4è jour de la maladie, 36% du 4è au 6è jour, 28% du 7è au 10è jour, et 11% après le 10è jour (tableau n° X (4).

2.- Le deuxième prélèvement a été fait en période de convalescence : en moyenne 10 jours après le premier.

En I967 et I968 une grande partie de notre enquête a été rendue inutilisable (deuxième prélèvement non pratiqué).

En I969 et I970 l'enquête a été presque complète.

Nous avons mis en tableaux la sémiologie clinique et radiologique, la biologie et la thérapeutique mise en oeuvre (tableau n° X).

L'isolement viral n'a été fait que dans un très petit nombre de cas.

Dans l'interprétation de la sérologie : n'ont été considérés comme significatifs que les cas comportant une augmentation du taux des anticorps au moins égale ou supérieure à 4 dilutions (définissant ainsi la SEROCONVERSION).

Les agents explorés ont été les suivants :

- ont été systématiquement recherchés(avec quelques irrégularités car à certains moments de l'enquête a pu manquer tel ou tel antigène) les virus grippaux, para-grippaux, les adénovirus, et le virus respiratoire syncitial;

- ont été recherchés afin d'élargir l'enquête, mais seulement au début de celle-ci, le mycoplasme et les "Bedsonia".

- enfin ont été très irrégulièrement recherchés dans quelques cas particuliers : le virus Coxsackie A21 et très rarement des entérovirus, des rickettsies (fièvre Q): les résultats épars de cette dernière enquête se sont toujours révélés négatifs, nous ne les avons pas faits figurer dans la présente étude.

Les méthodes :

Les réactions pratiquées ont toujours été par fixation du complément (60).

Les antigènes suivants ont été utilisés : antigènes solubles (S) des Influenzae A et B, Parainfluenzaz 1,2 et 3; l'antigène du virus respiratoire syncital, l'antigène A extrait d'adénovirus de type n° 7 (quelques réactions ont été pratiquées à partir d'un antigène A préparé à partir d'un adénovirus n° 18) Nous y avons ajouté les antigènes Mycoplasma Pneumoniae, Ornithose, Psittacose. Ces antigènes provenaient en majorité de la société américaine "Microbiological Associates" et parfois de la société allemande "Behringwerke".

Les paires de sérum de chaque malade ont toujours été simultanément testées par microtechnique selon la méthode de KOLNER :

La préparation des antigènes est très complexe : Nous en rappelons les grands principes (60) :

1 - Obtention des antigènes en cultivant le virus sur culture cellulaire ou tissulaire

2 - Extraction de l'antigène constitué par telle ou telle portion de la particule virale par méthodes chimiques ou physiques, particulières à chaque espèce virale (donc : concentration d'antigène)

3 - Stérilisation et conservation de l'antigène.

La méthode par microtechnique fut introduite par GYULA et TAKATSY en I950, et fut décrite pour la première fois en I955. Elle fut reprise, complétée et standardisée par JL SEVER en I962 (91). Une description technique complète fut publiée par B. WITLIN en I967 (114).

Dans notre enquête, effectuée dans le laboratoire du Pr. TOURNIER (Mc BONNAFOUS) les dilutions de sérum ont été effectuées de 2 en 2 du 1/4 (parfois du 1/2) jusqu'au 1/128, 1/256) en tampon MAYER. 2 unités d'antigènes et 2 unités de complément ont été utilisées. Après une nuit d'incubation du mélange antigène-sérum et complément à +4°C, les plaques sont réchauffées à 37° pendant 10 mn avant que ne soit ajouté le mélange hémolytique, révélateur de la réaction qui est lue après 30 minutes de séjour des plaques à 37°.

Interprétation des résultats : une élévation significative du taux des anticorps (séroconversion) a été considérée comme le témoin d'une infection virale contemporaine de la période d'hospitalisation. Il convient cependant d'être prudent dans l'interprétation des signes cliniques, et de ne pas porter automatiquement une relation de cause à effet entre l'affection virale et la symptomatologie observée : la coexistence de 2 ou plusieurs agents étiologiques est relativement fréquente, comme le démontrent quelques unes de nos observations (le contexte clinique intervient pour une grande part dans cette appréciation).

Toute paire de sérum contenant des anticorps a un taux identique (définissant la SEROPOSITIVITE) vis-à-vis d'un ou plusieurs antigènes, a été simplement jugée comme le témoin d'une immunité vis-à-vis de ce ou ces antigènes, sans que l'on puisse préciser la date de la ou des infections.

Toutefois, l'existence d'un taux stable d'anticorps supérieur ou égal à 1/64 ou de la décroissance du taux d'anticorps d'au moins 4 dilutions sont considérées comme témoin d'une affection relativement récente (le plateau maximum et l'amortissement de la courbe du taux des anticorps en fonction du temps est de courte durée).

CLASSIFICATION DES GRANDS SYNDROMES CLINIQUES OBSERVES DANS LES VIROSES RESPIRATOIRES: CHOIX D'UNE CLASSIFICATION ET APPLICATION A NOTRE ENQUÊTE

La classification des différents tableaux cliniques se heurte à des difficultés de systématisation : les critères de tel ou tel syndromes diffèrent bien souvent selon les auteurs.

La plus simple consiste à distinguer les affections des voies aériennes supérieures (rhinopharyngite otite laryngite trachéite) des voies aériennes inférieures (atteinte bronchique bronchiolaire parenchymateuse pleurale), étant bien entendu que ces dernières peuvent comporter des signes d'atteinte haute. FRANSEN (38) définit les pneumopathies sur la seule existence de signes radiologiques et distingue ainsi les malades avec et sans pneumopathies.

HERBERT et WENNER (1963) adoptent une classification plus précice et distinguent quatre syndromes (109) : l'atteinte des voies aériennes supérieures, la laryngite, la bronchiolite et la pneumopathie (avec possibilité de chevauchement, notamment entre bronchiolite et pneumopathie). L'application en est difficile du fait de la complexité des critères choisis pour définir chaque syndrome; de plus, cette classification, faisant entrer des signes d'atteinte bronchiolaire manifeste dans les caractères définissent l'atteinte des voies aériennes supérieures ou la laryngite, est discutable : il faut d'ailleurs voir là les raisons du faible pourcentage de bronchiolites, retrouvé par ces auteurs dans les affections à virus respiratoires syncitial (en contradiction avec toutes les données de la lillétarture).

La classification adoptée par BERGLUND (6) dans son enquête sur le virus respiratoire syncitial nous parait plus satisfaisante : les critères de chaque syndrome sont plus grossiers, mais mieux systématisables. C'est celle que nous adopterons en y ajoutant la laryngite.

1.- Atteinte des voies aériennes supérieures : rhinopharyngite otite
2.- Laryngite : dyspnée inspiratoire nette plus cornage
3.- Bronchite : ronchus, "wheezing" râles musicaux
4.- Bronchiolite : dyspnée obstructive (expiration prolongée, tirage, cyanose, tachypnée, râles sibilants).
5.- "Les pneumopathies aiguës" englobant les "bronchioalvéolites" (Pneumonia" des auteurs anglo-saxons"): Râles crépitants ou sous-crépitants et/ou opacités radiologiques nettes (à l'exclusion des trop aléatoires opacités hilaires ou para-hilaires).
6.- Bronchiolite plus pneumopathie.

Nous avons admis qu'une bronchite pouvait comporter une atteinte des voies aériennes supérieures et qu'une bronchiolite ou une pneumopathie pouvait comporter des signes d'atteinte haute et des signes bronchiques.

Cette classification sur de tels critères est discutable : elle donne en effet la priorité à la symptomatologie clinique sur la radiographie. Ce choix a été dicté sur les arguments suivants :

En matière d'affection aiguë respiratoire, en grande majorité d'origine virale, la symptomatologie radiologique est labile et floue : l'interprétation de signes tels qu'un emphysème par exemple est subjective et peu rigoureuse C'est ainsi que la distinction entre Bronchiolite et Pneumopathie et même entre affection des voies aériennes supérieures et inférieures deviennent extrêmement fragile , tant il est difficile d'affirmer qu'une image radiographique est normale.

La symptomatologie clinique pure, croyons-nous, n'est pas sujette à de telles critiques et l'existence d'un tableau clinique indiscutable témoignant de la présence d'une dyspnée obstructive nous semble ,par exemple ,constituer un critère plus fidèle d'atteinte bronchiolaire que la présence parfois douteuse d'une image d'emphysème.

Nous avons reporté sur les tableaux n° VII - VIII la classification clinique de nos séroconversions en fonction du virus impliqué : l'atteinte isolée des

voies aériennes supérieures a été rarement constatée. Les bronchiolites et pneumopathies ont été de très loin les plus fréquentes.

Parmi nos cas sans séroconversions mais suspects d'origine virale on ne note que 3 laryngites (dont une accompagnait une bronchiolite et deux une bronchiolite + pneumopathie), 3 syndromes grippaux, 10 atteintes des voies aériennes supérieures, 12 bronchites, 37 pneumopathies, 21 bronchiolites seules et 20 bronchiolites plus pneumopathies.

Le faible taux d'affection des voies aériennes supérieures par rapport aux atteintes basses, ne reflète certainement pas la répartition clinique réelle des viroses respiratoires. Ce fait tient à ce que seuls sont hospitalisés les tableaux sévères, et que nous n'avons pas systématiquement pratiqué notre enquête sérologique sur les rhinopharyngites, otites et syndromes grippaux isolés.

RESULTATS GLOBAUX DE NOTRE ENQUETE

A - RESULTATS SEROLOGIQUES (tableau n° II)

Sur les 134 enfants atteints d'une affection aiguë respiratoire suspectée d'étiologie virale, 30 (soit 20,8%) ont présenté une séroconversion :

1.- 28 ont présenté une séroconversion isolée : parmi lesquelles on note 11 virus respiratoire syncitial; 8 parainfluenzae (3 parainfluenzae n° 1, 1 parainfluenzae n° 2, 4 parainfluenzae n° 3), 4 adénovirus, 4 influenzae A et 1 mycoplasme.

2.- 2 ont présenté plusieurs séroconversions simultanées :

. une double association : adénovirus et parainfluenzae n° 3

. une triple association : influenzae A et parainfluenzae n° 2 et n° 3

On note donc 33 séroconversions en tout.

3.- 2 décroissances du taux des anticorps de plus de 4 dilutions ont été constatées :

. Une pour Influenzae A (l'isolement concomitent à été positif)

. Une pour le virus respiratoire syncitial : les circonstances dans lesquelles elle a été observée nous incitent à la considérer dans ce cas précis comme significative, nous le reverrons.

Selon les mois de l'année (tableau n° IX) on constate que le mois de Janvier arrive en tête avec 8 séroconversions sur 33 puis viennent Décembre (5), Février et Mai (4), Novembre (3). Aucune n'a été notée au mois d'Août.

Le RSV a sévi de Novembre à Mai. Aucune séroconversion pour ce virus n'a été notée de Juin à Octobre.

Les adénovirus sont éparpillés tout au long de l'année, sans prédominance quelconque.

Les myxovirus parainfluenzae ont prédominé en Janvier. Aucune séroconversion n'est survenue en Juillet et Août.

Les myxovirus influenzae n'ont sévi qu'en hiver, au moment des poussées épidémiques.

Notre seul cas de mycoplasme est survenu en Décembre.

B - SUR LE PLAN CLINIQUE (tableau n° X) nous avons séparé parmi nos 134 malades ceux ayant présenté une séroconversion de ceux qui n'en ont pas présenté, en ne signalant pour ces derniers que les différences par rapport aux premiers.

1.- Malades avec séroconversion :

La fièvre, parfois absente se situe le plus souvent entre 38° et 40°C. Rarement au-dessus de 40°C, elle atteint exceptionnellement 41°C. Presque la moitié avaient entre 39 et 40° de température maximum.

Le plus souvent la fièvre est de courte durée, inférieure ou égale à 5 jours. Néanmoins elle a duré de 6 à 10 jours dans 7 cas, plus de 15 jours dans 4 cas.

Les courbes fébriles semblent pouvoir revêtir tous les types, les rechutes sont peu fréquentes (3 cas), les frissons n'ont jamais été notés.

Sur le plan fonctionnel la rhinopharyngite et la toux sont habituelles La dyspnée est fréquente : toujours à type de polypnée (la bradypnée n'a jamais été constatée). Le plus souvent elle ne revêt aucun caractère particulier fréquemment expiratoire, rarement inspiratoire. Le tirage a existé dans presque la moitié des cas. 2 de nos petits malades seulement ont présenté une laryngite le Wheezing n'a pas été noté, (mais ceci tient à ce que ce terme n'est habituellement pas utilisé dans notre vocabulaire sémiologique), la douleur thoracique une seule fois (en fait elle est impossible à apprécier chez de jeunes nourris-

sons). 2 malades seulement ont présenté une cyanose, 7 un battement des ailes du nez, un seul un grand tableau de détresse respiratoire ayant nécessité un séjour en réanimation. La mousse aux lèvres a été constatée 2 fois.

L'otite est survenue dans plus de la moitié des cas : tantôt unilatérale tantôt bilatérale, plus fréquemment congestive que purulente : il s'agit là certainement d'une des complications les plus communes.

Les autres signes (conjonctivite, epistaxis, signes buccaux divers) restent exceptionnels.

La symptomatologie physique pulmonaire se heurte à des difficultés d'interprétation du fait de la diversité des observateurs. Quand existent des signes physiques ils sont presque toujours bilatéraux d'emblée (19 fois sur 25); les signes cantonnés unilatéralement sont peu fréquents (3 fois). L'hypersonorité n'a été constatée qu'une fois, la diminution nette du murmure vésiculaire et la matité par contre ont été notées 6 fois. La présence de rales pulmonaires est extrêmement commune, qu'ils soient d'origine haute ou bronchiques (ronflants) : 13 cas), bronchiolaires (sibilants : 20 cas) ou alvéolaires (crépitants et sous-crépitants : 15 cas). 4 de nos malades ont eu un syndrome pleural clinique net dont 3 comportaient un souffle (plurétique et tubopleural). (Mais parmi ces 4 malades, 1 était porteur également d'une glomérulonéphrite, un autre d'une pneumopathie bactérienne, susceptibles de provoquer un épanchement pleural).

L'analyse des images radiographiques pulmonaires se heurte aux difficultés soulignées plus haut.

L'accentuation diffuse de la trame bronchovasculaire a été remarquée dans deux tiers des cas, l'emphysème (plus souvent des bases que rétrosternal) dans les mêmes proportions, l'intumescence hilaire dans un peu plus de un cinquième des cas, les opacités parenchymateuses localisées mais mal systématisées, dans un peu plus du tiers des cas. On est frappé par la grande proportion des opacités systématisées notées chez 7 de nos petits malades et des épanchements pleuraux radiologiques notés 6 fois. (Mais la ponction pleurale n'a ramené que 2 fois du liquide).

Les autres signes sont peu fréquents : notons cependant quelques notions intéressantes :

La ptose hépatique a été constatée II fois : elle existe très souvent au cours des bronchiolites accompagnées d'emphysème net. L'hépatomégalie a existé 2 fois. L'insuffisance cardiaque (définie par une tachycardie intense, une hépatomégalie, un rapport cardiothoracique nettement augmenté et parfois des oedèmes ou tout au moins une prise de poids excessive) n'a jamais été notée. La splénomégalie nette est peu fréquente (2 fois). Les signes digestifs : vomissements, diarrhée (6 cas dont la moitié avait une infection à colibacilles pathogènes) sont communs, pouvant entraîner une chute pondérale et nécessiter la réhydratation par voie veineuse.Il n'y a jamais eu de syndrome méningé biologique (2 ont présenté des signes méningés cliniques). Les adénomégalies existent, mais jamais de volume important. Une éruption, toujours fugace, souvent de type morbilliforme, est survenue dans 4 cas (Mais de nombreux enfants étaient sous ampicilline. Comme les tests sérologiques et de transformation lymphoblastique n'ont pas été systématiquement pratiqués, il nous est difficile de nous faire une opinion).

16 de nos petits malades présentaient une hypochromie (taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 10 grammes); 5 avaient un rachitisme (mais aucun n'était très important, aucun ne présentait de fractures costales susceptibles d'intervenir comme facteur éventuels de troubles mécaniques ventilatoires). Les conditions d'élevage des enfants constituant notre clientèle hospitalière (niveau social généralement bas) sont probablement responsables de ces taux.

Une leucopénie importante n'a jamais été observée, contrairement à l'hyperleucocytose (supérieure à 12000globules blancs par mm3) présente dans plus d'un tiers des cas. La lymphocytose est inconstante (7 seulement possédaient un taux supérieur à 60%). Il n'est pas rare de noter l'existence de quelques cellules hyperbasophiles (4 cas) ou plasmocytes (9 cas).

La rareté des syndromes hémorragiques explique la rareté des numérations plaquettaires qui n'ont révélé d'ailleurs aucune anomalie.

Des quelques vitesses de sédimentation pratiquées, il apparait qu'elles sont souvent légèrement augmentées. 4 fois elle a été supérieure à 50 mm à la première heure, mais 3 des petits malades possédaient une autre raison d'augmentation que la simple virose).

Sur le plan thérapeutique : tous nos enfants ont reçu une antibiothérapie de couverture. Son action ne nous a jamais paru manifeste (nous avons admis que l'inefficacité de l'antibiothérapie était un critère en faveur d'une virose) sauf pour notre cas de mycoplasme.

L'oxygénothérapie simple nous tente à être utilisée chaque fois qu'existait une mauvaise tolérance fonctionnelle.

L'emploi de tonicardiaques et diurétiques (rare) n'a jamais été justifiée à postériori.

L'utilisation des corticoïdes et des bronchidilatateurs a varié dans sa fréquence selon les convictions personnelles du thérapeute : hormis l'efficacité indéniable des corticoïdes intra-veineux dans les laryngites, leur action est difficile à analyser dans les bronchiolites qui peuvent s'améliorer spontanément dans des délais rapides.

Les données évolutives, cliniques, physiques et radiologiques sont difficiles à schématiser ; la symptomatologie physique nous apparaît labile, de durée très variable. Quand existe une symptomatologie radiographique intense, elle disparaît souvent en un temps relativement long (15 jours, un mois, voire 2 mois) après la disparition complète des signes cliniques.

Signalons pour terminer que 18 de nos enfants étaient âgés de 3 mois à un an. Aucun n'avait moins de 3 mois. 3 avaient plus de 5 ans. Nous reverrons plus tard les raisons de cette répartition, à propos de chaque facteur étiologique.

2 - Malades sans séroconversion :

Nous sommes frappés par la grande similitude de nos 2 séries. La symptomatologie semble peu différente, que l'on ait mis ou non en évidence une séroconversion. Nos malades sans séroconversion ont présenté en moyenne un maximum fébrile

plus bas. La fièvre a duré moins longtemps. La cyanose a été nettement plus souvent constatée. 2 malades ont présenté une apnée, mais ils présentaient un lourd passé pathologique. Il n'y a jamais eu de syndrome pleural clinique net et très peu de cas comportaient une diminution du murmure vésiculaire ou une matité. Sur le plan radiologique les opacités systématisées ont été beaucoup plus rares (9 cas sur 104). Les épisodes convulsifs ont là aussi été rares. 11 enfants ont présenté une éruption, 27 une diarrhée (dont plus de la moitié comportaient une infection à entérobactérie pathogène). Le nombre de lymphocytose a été plus élevé (supérieure à 60% dans 33 cas). Les traitements institués ont été sensiblement les mêmes.

DISCUSSION DES RESULTATS GLOBAUX DE NOTRE ENQUETE

La plupart des enquêtes de la littérature, s'adressent à des populations différentes, aux conditions de vie différentes, soumises à des influences épidémiologiques diverses selon le lieu et l'époque pendant lesquelles elles ont été faites. Elles utilisent souvent des méthodes dissemblables.

Dans un premier temps, nous comparerons notre enquête à des enquêtes sérologiques (utilisant le même matériel et les mêmes méthodes). Puis nous analyserons les résultats de notre étude comparativement avec d'autres, ayant utilisé la méthode par isolement.

Le travail de BRICOUT (9) fait à l'hôpital Trousseau d'Octobre 1968 à Mai 1969 a porté sur 220 paires de sérum. La séroconversion, observée toujours isolément, a été constatée dans 45 cas (20,4%). Ce taux bas a été interprété comme une conséquence de l'intervalle trop court ayant séparé les 2 prélèvements sanguins (10 jours au lieu des 3 ou 4 semaines idéales). La proportion respective des séroconversions selon les agents étiologiques est sensiblement différente de la notre : bien moins de parainfluenzae n° 1, moins de myxovirus influenzae et de parainfluenzae n° 2, autant de parainfluenzae n° 3 d'adénovirus et de mycoplasme, beaucoup plus de virus respiratoires syncitiaux. BRICOUT tente d'expliquer la discordance entre le taux important de séropositivité et le taux bas de séroconversion pour les influenzae et les parainfluenzae : les maladies provoquées ont été trop bénignes pour être hospitalisées; les enfants n'ont été admis qu'en cas de surinfection bactérienne, si bien que le premier prélèvement a été trop tardif par rapport au début des signes cliniques (les infections virales provoquent une infection pulmonaire sévère telles que le RSV chez le tout petit, ont été quant à elles diagnostiquées dans de fortes proportions).

Dans notre propre enquête, nous n'avons eu, pendant la même période, qu'un nombre assez restreint d'observations utilisables (25). Nous avons observé 3 séroconversions pour les Parainfluenzae (une P1 et deux P3) alors que nous avons observé 8 séropositivités pour le Parainfluenzae n° 3 : ce qui est nettement plus faible en pourcentage que ce qu'a observé BRICOUT, mais plus élevé que ce que nous observons dans le reste de notre étude (un tiers contre un cinquième) Les quelques séroconversions que nous avons observées se situent grossièrement au moment des pics de fréquence notés à Trousseau : un influenzae A en janvier (Pic de Trousseau : Janvier-Février) un RSV en Novembre et Janvier (Pic de Trousseau : Novembre-Janvier et Février). La concordance n'est pas nette pour les Parainfluenzae.

De Décembre 1969 à Mai 1970, notre enquête a totalement été utilisable. Une épidémie de grippe a sévi durant ce laps de temps dans la population générale. Nous avons ainsi testé 67 paires de sérum (comprenant les malades à postériori explorés pour une autre affection et ceux s'étant révélés porteurs d'une pneumopathie bactérienne vraisemblable : au nombre de 11 (tableau n° V).

Nous avons constaté que :

- 42 enfants ont présenté une séropositivité (62% contre 56% pour l'enquête globale)
- dont seulement 9 ont présenté une séroconversion (13% contre 19,7% pour l'enquête globale)
- 8 des enfants séropositifs sans séroconversion avaient un taux, pour l'un des antigènes testés, au moins égal ou supérieur à 1/64 (sur les 14 cas de notre enquête globale : tableau n° IV).

- 18 enfants (26,5%) étaient séropositifs pour Influenza A (contre 9% seulement pour le reste de l'enquête) : le pourcentage de séropositivité a donc énormément augmenté en période épidémique : mais 3 seulement d'entre elles soit un sixième ont présenté une séroconversion. La seule explication logique de cette disproportion étonnante est celle donnée par BRICOUT : le retard apporté au premier prélèvement nous prive de bien des diagnostics sérologiques; ce facteur intervient à n'en pas douter, pour une très large part dans l'interprétation des chiffres anormalement bas de séroconversion observée dans notre étude.

FRANSEN (38) dans une étude portant sur 221 paires de sérum, provenant d'enfants âgés de moins de 14 ans, note 66 séroconversions pour un virus, soit 35% et 28 affections à mycoplasme déterminées par isolement et sérologie associée (soit 12% ce qui est considérable).

Ce dernier agent est donc le plus fréquent, puis viennent les parainfluenzae (21) presqu'à égalité avec le RSV (20) puis les adénovirus (18) et les influenzae (7). Cette enquête comportait 48 paires de sérum; provenant d'enfants de moins de 3 ans : la proportion de séroconversions virales est encore plus élevée (21 soit 42%), par contre 5 infections à mycoplasme (10%) seulement ont été notées : viennent de loin en tête le RSV (12 fois) et les adénovirus (7 fois). Ces chiffres apparaissent donc bien plus élevés que ceux de notre enquête et ceux de Trousseau.

Les méthodes par isolement aboutissent également à des taux nettement plus élevés que notre enquête, mais inconstamment supérieurs à ceux de Trousseau : 51% pour WULFF (116), 36,5% pour MACASSAET (65), 21,2% seulement pour LODA (62). Dans toutes ces enquêtes, tout comme dans la nôtre, le virus le plus fréquent a été le R.S.V. Les adénovirus arrivent souvent en seconde position (MACASSAET - LODA). Mais selon les données épidémiologiques, ce sera ici l'Influenzae (WULFF I964), l'Influenzae C quand il est recherché (WENNER I96I) le Parainfluenzae n° 3 (WENNER I963). Les Rhinovirus tiennent une place non négligeable pour certains (3è rang de l'enquête de MACASSAET). Mais la méthode par isolement pratiquée seule est critiquable : on peut discuter sa valeur sur le plan étiologique. C'est pourquoi la plupart des auteurs ont pratiqué la méthode d'isolement chez des témoins : LODA ne retrouve les virus dits respiratoires que chez 5,4% des cas témoins. MACASSAET isole un virus de 21,5% des cas contrôles (malades atteints d'autre chose que d'une affection respiratoire), parmi lesquels la grande majorité hébergeait un antérovirus; aucun n'hébergeait un RSV. Les entérovirus (coxsachie-Echo) n'ont été isolés que dans une proportion négligeable de ses affections respiratoires aiguës.

Ces chiffres sont significatifs. Mais cependant seule la séroconversion vis-à-vis du virus isolé permet d'éliminer le portage simple du virus et de faire la relation de cause à effet entre l'isolement et la symptomatologie clinique.

La corrélation entre l'isolement et séroconversion est diversement appréciée. Les résultats qui vont suivre nous permettent de penser que si nous avions nous-mêmes pratiqué l'isolement, le taux que nous aurions observé aurait été en rapport avec les chiffres rapportés plus haut.

Dans l'enquête comparative de FRANSEN : il apparaît que l'isolement du virus est plus souvent obtenu à partir du petit enfant qu'à partir de l'adulte. (Notion confirmée par MACASSAET qui note 45% d'isolement au cours des 2 premières années de la vie contre 19% seulement après l'âge de 3 ans. Ce phénomène n'étant pas constaté chez les malades "contrôles").

Mais moins de 50% ont été accompagnés de séroconversion alors que l'on constate le phénomène inverse chez le grand enfant et l'adulte (or nous savons que la plupart des malades de notre enquête étaient des nourrissons).
Les autres estimations varient selon les auteurs : LODA constate que 50% des isolements s'accompagnent de séroconversions, MACASSAET 61%, WULFF trouve des chiffres encore plus élevés : atteignant 100% pour les Réovirus et le Parainfluenza n° 3, 90% pour l'Influenza B, 73% pour le RSV, 50% seulement pour les 2 premiers Parainfluenzae et les Adénovirus (mais cette forte proportion est probablement dûe au fait que les méthodes sérologiques utilisées ont été différentes faites pour une grande part par séroneutralisation et inhibition de l'hémagglutination, quand ces réactions sont faisables sur les souches isolées).

Les séroconversions sans isolement sont fréquemment observées chez l'adulte par FRANSEN; en pédiatrie LODA en observe chez 12,8% de ses malades, WULFF 6% seulement. LODA pratique la méthode par l'isolement chez des malades atteints d'affection respiratoire hospitalisés ou non et de témoins également hospitalisés ou non: il constate que les isolements sont nettement plus fréquents en cas d'hospitalisation pour les malades porteurs d'affection respiratoire (37,7% contre 21,2%) alors que les chiffres sont sensiblement les mêmes pour les témoins (5,9% contre 5,4%)(y compris mycoplasma pneumoniae): il conclut que ses malades hospitalisés, noirs pour la plupart et d'un niveau social inférieur sont soumis à des influences épidémiologiques différentes : il prend pour exemple le RSV : survenu en hôpital le plus souvent chez des nourrissons de moins de 3 mois,

il a été responsable de tableaux sévères. Alors qu'en pratique privée le tableau clinique était beaucoup plus bénin, et la moyenne d'âge plus tardive (supérieure à 3 ans). Ceci confirme bien que les phénomènes observés en milieu hospitalier ne reflète qu'une partie de ce qui se passe effectivement au sein de la population générale.

MYXOVIRUS INFLUENZAE

A - RAPPEL

I - VIROLOGIE (75) ET SEROLOGIE

Ce sont des RNA virus dont la structure de la nucléocapside (synthétisée dans le noyau de la cellule infectée contrairement à celle des parainfluenzae synthétisées dans le cytoplasme) comporte 5 fragments permettant d'expliquer la haute fréquence des recombinaisons génétiques. Elle comprend l'antigène soluble interne (spécificité de type) ne déterminant la fabrication d'anticorps seulement à la suite d'une infection véritable. L'antigène S interne différencie 3 types:A responsables des grandes pandémies humaines et d'épizooties graves; B (responsables des petites épidémies locales) et C (sans rôle épidémiologique notable) strictement humains à quelques exceptions près. L'antigène S (ou G ou RNP), libéré par traitement du virus à l'éther, fixe le complément (il peut être détecté également par immunofluorescence et diffusion). Les anticorps, d'apparition rapide et labile, peuvent être à un taux faible ou indosable lors d'une primo-infection.

L'hémagglutinine ou hémadsorbine, et la subunité neuraminidase (antigènes d'enveloppe V) sont responsables de la spécificité de sous type et de souche. Elles induisent la formation d'anticorps aussi bien après une infection, qu'après introduction dans l'organisme de virus inactivé. Ces anticorps anti-hémadsorbine font perdre au virus son pouvoir infectieux et hémagglutinant (dosés par inhibition de l'hémagglutination). Les anticorps antineurominidase (détectés par inhibition de l'activité neuraminidasique par floculation ou fixation du complément) empêchent ou retardent la libération du virion par la cellule infectée.

Au sein d'un même type, apparaissent des variations antigéniques détectées par les réactions de neutralisation et d'inhibition de l'hémagglutination :

- Mineures (changement graduel du spectre antigénique du virus)
- Majeures (seulement dans le type A) création d'un nouveau virus différent de ses prédécesseurs par un ou plusieurs antigènes de son enveloppe et dont l'apparition peut coïncider avec une pandémie (souche asiatique- Hong-Kong).

Il semble (75) que l'évolution des virus grippaux est cyclique (fixation du virus entre les flambées épidémiques sous forme de survivance chez l'animal) ce qui laisserait supposer que ses constituants antigéniques sont limités. On pense que le virus A renouvelle son épidémicité tous les 3 ans, B tous les 6 ans.

Primitivement isolés sur furet et souris, les virus A et C se cultivent bien sur oeuf embryonné, le virus B sur cellules de rein de rhésus. La cellule infectée est détectée par le phénomène d'hémadsorption (hémadsorbines virales présentes sur la membrane cellulaire).

Ce bref rappel nous permet d'envisager le diagnostic sérologique de la grippe (26,31,48,49,84,94,95,98).

L'inhibition de l'hémagglutination (dosage des anticorps de l'enveloppe protéique V), décrite par HIRST est apparemment simple. SOHIER considère que de nombreux facteurs interviennent dans la réaction et peuvent conduire à des erreurs. DELPY (26) pense que s'il peut y avoir erreur sur l'appréciation du titre, il ne peut guère y en avoir sur la différence du taux observé sur 2 sérums testés simultanément. Les anticorps neutralisants sont spécifiques de l'infection concomitente, les infections répétées peuvent faire apparaître des anticorps hétérologues, spécifiques de souches, responsables d'infections passées (surtout celle de la primo-infection). Pour LIEF, HENLE et FABIYI (31,48,49) l'antigène utilisé dans la réaction du fait de ces réponses anamnestiques, doit être préparé à partir de la souche contemporaine : ce qui n'est pas toujours commode (période de mutation ou de début d'épidémie). Pour DELPY (26) l'apparition tardive des anticorps neutralisants (10è-15è jour, continuant à croître jusqu'au 30è - 90è jour) entrave la rapidité diagnostique, cette réaction pouvant par

contre être intéressante en cas de prélèvements tardifs ou lorsque la fixation du complément s'est révélée inadéquate.

La réaction de fixation du complément utilise soit l'antigène S soit l'antigène V . LIEF - HENLE et FABIYI préfèrent utiliser ce dernier. Pour DELPY, du fait de son faible pouvoir antigénique l'antigène S nécessite des contacts et stimulis répétés pour provoquer l'apparition d'anticorps. Ceux-ci ne peuvent guère être détectés au-dessus de 40 % des cas chez les enfants de moins de 5 ans chez qui on note une forte proportion de primo-infections (SOHIER). L'apparition tardive des anticorps ne semble justifier l'emploi de l'antigène V que dans cette circonstance.

Il semble donc qu'avec DELPY, on puisse préconiser l'usage d'un antigène viral homologue pour le diagnostic sérologique (par fixation du complément) des grippes infantiles à condition que le second prélèvement soit suffisamment tardif ; l'antigène soluble sera seul utilisé chez l'enfant plus grand et l'adulte.

Ces notions nous révèlent les limites de la méthode utilisée dans notre enquête (fixation du complément avec antigène S) et expliquent pour une part à côté de celles que nous avons exposées plus haut, les raisons de la faible proportion de nos séro-conversions contemporaines à l'épidémie grippale de l'hiver 1969-70.

II - EPIDEMIOLOGIE (12-80).

La transmission se fait par contact direct. Les cas sporadiques peuvent parfois précéder les vagues épidémiques hiverno-printanières des pays tempérés. Les grandes pandémies n'ont aucune prédilection saisonnière. La morbidité du virus B est faible, mais plus importante chez les enfants. Le taux de mortalité varie selon les épidémies. La contagiosité est maximum à la fin de la période d'incubation (souvent inférieure à 3 jours, expliquant la rapidité d'extension des épidémies) et pendant la maladie.

III - L'EXPRESSION CLINIQUE DE LA GRIPPE (11) est très variable. Nous dirons simplement qu'elle va de la simple rhinopharyngite et du syndrome "grippal" aux formes graves (oedèmes pulmonaires, cardiaques, nerveuses, hémorragiques, surinfections). Elle peut atteindre tous les étages des voies aériennes et peut revêtir tous les aspects habituellement décrits dans les pneumopathies virales, sans que l'on puisse distinguer un syndrome vraiment prédominant dans sa fréquence.

B - RESULTATS DE NOTRE ENQUETE

Nous n'avons observé que 4 grippes prouvées par séro-conversion isolée. Aucune n'intéressait le virus B. Elles sont toutes survenues pendant les 3 premiers mois de l'année. Nous allons résumer très brièvement l'histoire de nos 4 enfants :

Observation n° 1 : affection des voies aériennes supérieures : rhumatisme articulaire aigu concomitent.

TU... Roland, 12 ans, présente le Ier Décembre I969 une angine spontanément régressive. Le 12 Décembre apparaissent une toux et un état subfébrile, puis le 15 Décembre des arthralgies nécessitant l'hospitalisation. Alors que l'examen clinique et radiographique est normal, le bilan biologique confirme l'existence d'un RAA d'évolution simple sous corticoïdes et pénicilline. La sérologie révèle une séroconversion pour l'Influenza A (1/32 le 18 Décembre, 1/128 le 29 Décembre) alors que les taux d'anticorps anti P1 (1/32) P2 (1/4) P3 (1/64) et RSV (1/8) restent stables. Nous pouvons donc conclure à une succession de 3 manifestations pathologiques. Angine vraisemblablement streptococcique, infection rhinopharyngée probablement virale, et polyarthralgies rhumatismales. Sans la sérologie virale, angine et rhinopharyngite auraient probablement été assimilées dans le même contexte épidémiologique.

Observation n° 2 : Bronchite et pneumopathie.

TO... Christine, 3 mois ½, nous est adressée le 28 Février I970 pour rhinopharyngite, tirage intercostal, alors qu'elle présente une mousse aux lèvres,

qu'elle est apyrétique et qu'il n'existe à l'auscultation que des bruits pharyngés transmis. Dans le service on note une toux, un battement des ailes du nez, une polypnée, un tirage sous-costal, une otite congestive bilatérale discrète, des rales sous-crépitants du champ droit. La radiographie montre une accentuation de la trame broncho-vasculaire, un emphysème rétrosternal et des bases. Tandis que l'état fonctionnel s'améliore rapidement, on note une grande variabilité de la symptomatologie physique : sous-crépitants gauches, puis sibilances diffuses. L'enfant sort le II Mars. La sérologie révèle une séro-conversion pour IA (< 1/4 le 28 Février; 1/128 le 9 Mars).

Observation n° 3 : Pneumopathie et bronchiolite

TU... Patricia, 9 mois ½, a présenté déjà 2 bronchiolites; apparaît le 24 Mars I970 une dyspnée permanente dans un contexte non fébrile. On note à son entrée, le Ier avril, de la toux, une polypnée expiratoire, une rhinopharyngite une ptose hépatique, de nombreux râles bronchiques sibilants et crépitants. La radiographie montre une accentuation diffuse de la trame broncho-vasculaire, des opacités floues et floconneuses du champ pulmonaire droit, prédominant au segment postérobasal, du lobe inférieur, des opacités parahilaires droites, un discret emphysème rétro-sternal. Numération globulaire : 59% de lymphocytes, 8% de monocytes. Les prélèvements de gorge découvrent successivement du streptocoque viridans puis du pneumocoque. La symptomatologie pulmonaire s'estompe en quelques jours. La sérologie révèle une séro-conversion pour IA (< ½ le 6 Avril, 1/8 le 21 Avril).

Observation n° 4 : Pneumopathie

DA... Sandra, 7 mois ½, présente le 23 Janvier I969 de la toux, une pyrexie, à 40°, des ronchus diffus avec foyer de rales sous-crépitants de la base gauche, tous signes non influencés par l'antibiothérapie. A son entrée le 3 Février, on note une fièvre à 39°, un foyer de râles crépitants de la partie moyenne du champ gauche, une rhinopharyngite, l'état fonctionnel respiratoire est satisfaisant. La radiographie pulmonaire montre une intumescence hilaire, des opacités para-hilaires, à prédominance droite, une accentuation floconneuse de la trame broncho-vasculaire (anomalies qui persistent pendant toute la durée de l'hospitalisation). Numération globulaire : 12900 GB, 83% de lymphocytes. La fièvre

disparaît le 5 Février. On note une rechute fébrile fugace à 39°. L'auscultation révélera des râles sous-crépitants gauches puis diffus; elle se normalisera au 17è jour de la maladie. La sérologie montre une discrète séroconversion (significative à cet âge de la vie) pour IA ($<$ 1/2 le 4 Février, 1/4 le 15 Février).

Il est remarquable de constater que nous avons relevé 3 séroconversions sur 98 enfants âgés de moins de un an et 1 seule sur 52 enfants âgés de plus de un an. Notre plus jeune enfant, âgé de 3 mois $\frac{1}{2}$ a présenté une réponse anticorps très appréciable, ce qui prouve que la réaction de fixation du complément peut faire le diagnostic même à cet âge.

Ce résultat, en apparence paradoxal, peut s'expliquer de la façon suivante :

Les nourrissons sont plus fragiles. Ils font une primo-infection grippale. Ils présentent un tableau sévère et sont hospitalisés tôt dans leur maladie : la moindre sensibilité de la sérologie à cet âge a été compensée par la précocité du premier prélèvement.

Les enfants plus grands ne sont hospitalisés qu'à l'occasion d'une symptomatologie traînante ou d'une surinfection (6 de nos 10 pneumopathies bactériennes étaient séropositifs pour Influenzae A. Tous avaient plus de 2 ans) : la meilleure sensibilité de la sérologie est contrebalancée par le retard apporté au premier prélèvement.

MYXOVIRUS PARAINFLUENZAE

A - RAPPEL VIROLOGIQUE (75)

Les Parainfluenzae sont des myxovirus (RNA) fragiles. La nucléocapside correspond à l'antigène soluble, spécifique de chaque type (quelques fractions sont communes). Pouvant être extraites par l'éther des cellules infectées, elle est responsable de l'apparition d'anticorps fixant le complément, et permet la classification en 3 principaux sérotypes (n° 1,2 et 3 : ANDREWS - 11).

L'enveloppe correspond aux antigènes viraux (V) propres à chaque souche, responsables des phénomènes d'hémadsorption et d'hémagglutination, et de l'apparition des anticorps neutralisants et inhibant l'hémagglutination. On a décrit certaines communautés antigéniques entre les différents types de parainfluenzae entre eux et même avec d'autres myxovirus : semblant inconstantes pour HSIUNG et dépendantes notamment du système hôte utilisé (54).

En culture cellulaire, les parainfluenzae induisent la formation d'inclusions éosinophiles (comprenant des substances fibrillaires, possibles formes incomplètes du virus) et de syncitiums (dus pour CHANY à la sécrétion cellulaire de syncitine pendant la période d'éclipse du virus : 19).

KURUYA isole la première souche de parainfluenzae du type n° 1 sur la souris (infection des voies aériennes supérieures ou formes inapparentes). Le type III provoque une infection inapparente du singe, une infection respiratoire du hamster et des bovidés.

L'inoculation à des volontaires humains a été réalisée :

- TYUL observe une rhinite banale avec le type n° 1

- TAYLOR-ROBINSON (103) observe 8 coryza (7 possédaient au préalable des anticorps) sur 28 volontaires avec le type n° 2. Les réinfections peuvent donc avoir une expression clinique.

- KAPIKIAN provoque avec le type n° 3 (58) 12 affections respiratoires bénignes chez I7 volontaires dépourvus d'anticorps au départ.

B - EPIDEMIOLOGIE

La porte d'entrée du virus semble toujours être rhinopharyngée (le virus y est toujours retrouvé).

Le réservoir de virus semble être constitué par les sujets infectés, peut-être des porteurs sains. Les souches animales appartenant aux 4 sérotypes pourraient être transmises à l'homme.

On admet que la maladie sévit le plus souvent par cas sporadiques. Le type 3 a pu donner de petites épidémies dans les collectivités (61 - 74).

La plupart des auteurs admettent que l'hiver et le début du printemps sont les moments les plus favorables à l'éclosion de l'infection (dans notre enquête on note un cas en été, deux en automne, trois en hiver et deux au printemps).

C - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE (50)

1 - METHODES

1°) L'isolement : l'écouvillonnage rhinopharyngé est ensemencé sur cellules de rein de singe (pour les 3 types) ou sur lignées cellulaires humaines (types 2 et 3). L'effet cytopathogène est discret. L'inhibition de l'hémaglutination permet l'identification dans 80% des cas; l'inhibition de l'hémadsorption après repiquage sur cellules de rein de singe constitue la 2è méthode diagnostique; SCHIER et HENRY constatent que le taux de positivité varie énormément selon les circonstances épidémiologiques, et que l'isolement a pu être réalisé jusqu'au 7è jour de la maladie.

2°) La réaction de fixation du complément est la méthode sérologique la plus couramment utilisée. La préparation de l'antigène nécessite le choix des systèmes cellulaires de culture les plus sensibles, et en effet cytopathogène complet. L'ultrasonation permet de concentrer l'antigène.

3°) L'inhibition de l'hémagglutination est moins utilisée.

2 - Résultats

1°) Globaux pour les 3 principaux types de parainfluenzae:SOHIER par isolement et sérologie, associée(fixation du complément) retrouve parmi 182 affections aiguës respiratoires 26,3% d'infections à parainfluenzae (50). BRICOUT (9) ne compte que 6 séroconversions parmi 220 paires de sérum examinées (fixation du complément).

Nous avons nous-mêmes noté 9 séroconversions sur 152 enfants.

Les pourcentages de séropositivité sont diversement appréciées : SOHIER (50) sur 5700 sérums (fixation du complément) note 26 à 36% de séropositivités pour un seul parainfluenza selon les années. BRICOUT (9) par la même méthode retrouve des taux nettement plus élevé. Par l'inhibition de l'hémagglutination (50) SOHIER ne note que 6% de sujets séronégatifs pour tous les types de parainfluenzae.

Sur 67 malades explorés de décembre I969 à mai I970 nous avons compté 17 enfants (25,2%) séropositifs (11 soit 16,5% étaient porteurs d'anticorps vis-à-vis d'un seul type). Dans notre enquête globale, plus de 50% des enfants de plus de 5 ans étaient séropositifs pour un ou plusieurs types.

2°) Pour chaque sérotype

TYPE N° 1

Souche SENDAI : FAUCONNIER (32) estime à 6,4% les sujets ayant présenté une apparition d'anticorps lors d'une épidémie grippale survenue en I957-I958. Les auteurs Japonais ont observé la survenue de grandes épidémies et estiment à 40% le nombre d'adultes séropositifs (FUKUMI I96I).

Souche HA_2 : CHANOCK (13) la rend responsable d'environ 10% des affections aiguës respiratoires de l'enfant (méthode sérologique). La plupart des auteurs (7,41,42,43,76) estiment à 80% les adultes porteurs d'anticorps (neutralisant ou inhibant l'hémagglutination).

BRICOUT (9) par fixation du complément pratiquée au cours d'affections aiguës respiratoires ne trouve que 5% de séropositivités. SOHIER (50) isole le type n° 1, surtout des enfants de moins de 5 ans, et particulièrement de ceux âgés de moins de un an.

Parmi nos 150 enfants testés, 11 séropositivités et 3 séroconversions seulement ont été notées.

TYPE N° 2

Ce virus semble avoir une répartition irrégulière. PARROT et CHANOCK (13) estiment que 25% des sujets de plus de 3 ans et 80% des sujets de plus de 5 ans sont séropositifs. GENEZ et RIEUX (41,42,43) ne trouvent que 31,8% de séropositivité BRICOUT (9) (fixation du complément) que 31% au cours d'affections aiguës respiratoires. SOHIER (50) isole ce virus d'enfant relativement âgé (notre cas avait 3 ans).

Nous n'avons quant à nous observé sur 147 enfants testés : 7 positivités et 2 séroconversions (dont une seule isolée).

TYPE N° 3

Il semble de loin le plus fréquent : isolé de 6,7% (74) à 12% (76) des pneumopathies.

80% (76,19) des sujets de plus de 3 ans seraient séropositifs, 100% même au-dessus de 10 ans (81) (inhibition de l'hémagglutination ou séroneutralisation). BRICOUT (9) retrouve par fixation du complément 63% de séropositivités au sein des affections respiratoires aiguës. SOHIER par la même méthode (50) constate que 9 sur IO des séropositivités pour les parainfluenzae intéressaient le type n°3; qui pour cet auteur est responsable de 70% des infections à parainfluenzae,

le virus est isolé le plus souvent à partir d'enfants de moins de 5 ans et même de moins de un an.

Dans notre enquête nous avons constaté sur les 137 paires de sérum testées 24 séropositivités (dont 7 avaient un taux supérieur ou égal à 1/64) et 5 séroconversions (dont 4 isolées) (tous nos enfants ayant présenté une séroconversion isolée avaient moins de un an).

3 - Discussion

Mais 2 facteurs limitent la valeur de la réaction de fixation du complément.

1°) Erreurs par défaut : SOHIER (50) constate que la moitié seulement des sujets chez qui l'isolement a été positif (surtout lors des primo infections) développe une séroconversion. Ce taux n'est pas influencé par la concentration d'antigène . SOHIER voit 4 explications possibles :

- Les jeunes enfants élaboreraient difficilement un anticorps contre l'antigène S (l'anticorps n'apparaîtrait qu'au bout de plusieurs incitations antigéniques).

- Les anticorps apparaîtraient tardivement (la moitié des sujets n'ont pas encore positivé leur fixation du complément entre 2 et 3 semaines après le début de la maladie).

- Il pourrait exister des réactions immunitaires locales n'impliquant pas la présence d'anticorps sériques.

- Il peut s'agir d'un portage simple du virus.

2°) Erreurs par excès : réactions hétérologues

SOHIER (50) sur 5700 sérums note des séropositivités simultanées pour plusieurs types dans 6 à 8% des cas (ce qui est cependant bien moindre que les taux retrouvés par le même auteur, en pratiquant l'inhibition de l'hémagglutination).

BRICOUT (9) pratique la même recherche et trouve un pourcentage de 20%.

De Décembre I969 à Mai I970, nous avons observé 6 séropositivités multiples au sein du groupe des parainfluenzae sur les I7 enfants séropositifs (soit plus du tiers; soit 9% des paires de sérum examinées) (5 P2 + P3 et 1 P1 + P2 + P3). Nous avons également observé une séroconversion simultanée pour P2 + P3.

3°) Valeur comparative de la fixation du complément et de l'inhibition de l'hémagglutination : SOHIER (50) dans une étude comparative constate 11,6% de discordance (inhibition négative) dans les cas de séropositivités par fixation du complément ; l'auteur invoque entre autres raisons l'apparition plus tardive des anticorps inhibant l'hémagglutination.

Nous pouvons donc conclure avec SOHIER (50) que la sensibilité de la fixation du complément est grossièrement la même que celle observée dans les autres affections virales respiratoires. Elle garde une valeur pratique indéniable dans les cas où n'a pu être pratiqué l'isolement. La tentative d'isolement précoce (avant le 4è jour) associée à la sérologie (le second prélèvement devant être pratiqué au moins I5 jours après le premier : délai que nous n'avons pas respecté) est la meilleure méthode. La séroconversion (inconstante avant l'âge de 5 ans) confirme le rôle étiologique du virus isolé; pratiquée isolément, elle permet néanmoins le diagnostic : mais dans ce cas, compte tenu de la possibilité de réactions hétérospécifiques, il n'est pas prudent de porter un diagnostic de type. Notre analyse symptomatique selon chaque type n'aura donc qu'une valeur présomptive.

D - ETUDE CLINIQUE

1 - Résultats globaux

SOHIER constate que 44% des infections à parainfluenzae intéressent les voies aériennes supérieures, il note 7,3% de pleurésies. Ces proportions semblent varier selon le mode de diagnostic : par isolement 62,5% d'affections hautes

(laryngite une fois sur 2 pour le type n° 1) et 2% de pleurésies; par séroconversion (fixation du complément) isolée 37,2% d'affections hautes (rhinopharyngites) et 8,2% de pleurésies. L'isolement a été positif dans 2 cas d'affections non respiratoires et chez quelques enfants ayant une pneumopathie bactérienne prouvée.

Sur nos 8 cas (tableau n° VIII) nous en avons observé 2, surajoutés à une infection concomitante (une pneumopathie bactérienne et une glomérulonéphrite). La répartition syndromique ne donne qu'une faible place aux affections des voies aériennes supérieures. Le seul cas de laryngite était associé à une bronchiolite et pneumopathie.

2 - Résultats selon les sérotypes

Une revue de la littérature analysant les tableaux cliniques en fonction des sérotypes a été donnée par D. OLIVE et Coll. (74). Nous allons la résumer et exposer brièvement et comparativement nos observations :

TYPE N° 1

Le rôle exact de la souche Sendaï ne peut encore être que très difficilement apprécié.

La souche HA_2 est responsable de 3 principaux tableaux d'ordre uniquement respiratoire :

1.- Infection des voies aériennes supérieures avec parfois bronchite bénigne, d'évolution courte.

2.- Pneumopathie sévère (type bronchoalvéolite) du petit nourrisson plus prolongée (5 à 10 jours en moyenne).

3.- Affection laryngée pouvant être sévère.

Nous avons observé 3 séroconversions :

1.- TU... Thierry a présenté (le 13 Janvier 1968) une pyrexie sévère durant 6 jours avec un épisode convulsif initial, rhinopharyngite, otite congestive unilatérale, ronchus et râles sibilants. Il existait sur la radiographie pul-

monaire, une accentuation de la trame bronchovasculaire, un discret emphysème des bases, et une opacité mal systématisée du lobe inférieur droit. Cette dernière image et la présence d'une leucocytose (15 500 GB avec polynucléose à 71%) ont fait craindre une pneumopathie bactérienne, peu probable du fait de l'inefficacité totale de l'antibiothérapie polyvalente mise en oeuvre. Les images radiologiques ont disparu en I5 jours. La séroconversion pour le type n° 1 a été franche (inférieur à 1/4 : le 20 Janvier, 1/64 le 30 Janvier) : cet enfant a donc présenté une bronchiolo-pneumopathie à ranger dans le tableau sévère signalé plus haut.

2.- L'analyse de notre 2è observation est délicate, CI... Monique a 9 ans
Après un épisode fugace initial (toux, dyspnée, pyrexie à 40° ayant d'ailleurs cédé rapidement sous ampicilline) accompagné de macules thoraciques discrètes, d'une adénopathie douloureuse sous angulo-maxillaire gauche, d'une anémie discrète, d'une très forte hyperleucocytose (27 200) et polynucléose (81%), elle présente une réaction pleurale nette à droite, discrète à gauche, tandis qu'existent des opacités radiologiques floues de la base gauche.

Cette symptomatologie apparaît dans un contexte de glomérulonéphrite dont le tableau clinique et biologique est au complet, rapidement régressive et dont l'origine est connue : angine 15 jours auparavant (le streptocoque hémolytique ne sera pas retrouvé de la gorge au moment de l'hospitalisation (mais les ASLO ont augmenté de 333 U à 625 U). La gorge est normale tandis qu'existe un tympan droit congestif, et une otite gauche chronique avec perforation du tympan. La sérologie virale révèle une séropositivité pour le parainfluenza n° 3a(1/8) adénovirus 7 (1/16) et une séroconversion franche pour le parainfluenza n° 1 (1/16 - 1/128); aucun signe ne peut être formellement attribué à ce virus. La prudence nous oblige à ranger ce cas dans le tableau d'infection respiratoire bénigne , survenu en surimpression sur un tableau de glomérulonéphrite aiguë vraisemblablement streptococcique.

3.- Le tableau de DE... Thierry, 21 mois, est apparemment celui d'une pneumopathie bactérienne (pneumonie lobaire). Une forte fièvre (40°9) apparaît brutalement le I3 Octobre I969, accompagnée d'un léger syndrome méningé clinique

(PL normale) d'une rhinopharyngite, d'une otite congestive, alors que n'existe aucun signe pulmonaire fonctionnel ou physique, on note une opacité segmentaire radiologique (segment postéro-basal du lobe inférieur droit) ayant par la suite rétrocédé au 15è jour de la maladie. L'origine bactérienne de cette pneumopathie sérieuse a été réfutée sur la présence de légères anomalies radiologiques bilatérales (léger emphysème et opacités parahilaires), la leucocytose normale et l'inefficacité complète de l'antibiothérapie (la fièvre n'a rétrocédé qu'au 12è jour de la maladie, au 10è jour de l'antibiothérapie), alors que la sérologie a révélé une séroconversion pour P1 (1/4 le 21 Octobre - 1/32 le 31 Octobre).

Le type n° 2 donnerait une atteinte quasi-constante des voies aériennes supérieures et du larynx (isolée ou associée à une pneumopathie) parfois très sévère.

Notre seul cas est lui aussi difficile à analyser :

Le petit DA... Abdel Hafid, âgé de 3 ans, présente en début Décembre I968 une rhynopharyngite; à la fin du mois des douleurs abdominales localisées à droite impose une appendicectomie dans les suites de laquelle va apparaître une pneumopathie traînante, dans un contexte de grandes oscillations fébriles et d'atteinte sérieuse de l'état général. Cet enfant présente une polynucléose à 16 000 une opacité radiologique de presque tout l'hémithorax gauche (participation pleurale modérée et surtout parenchymateuse). (Ponction pleurale initiale de formule lymphocytaire n'ayant pu être cultivée). Le tableau va persister un mois ainsi, alors que les multiples essais d'antibiothérapie se montrent inéfficaces.

La sérologie virale revenant à ce moment-là révèle une séropositivité stable pour P1 (1/8) et RSV (1/64) tandis que les anti P2 passent de inférieurs à 1/4 le I4 Janvier, à 1/64 le 24 Janvier.

Une seconde ponction pleurale pratiquée le Ier février ne ramène qu'un peu de sang mais permet la culture d'une MORAXELLE (LWOFFI non liquéfaciens); l'antibiogramme permet alors la mise en route d'une antibiothérapie adaptée à ce germe: ampicilline, gentamycine par voie intraveineuse qui sera maintenue

un mois) dont l'effet sur le syndrome général sera quasi immédiat, la régression des signes physiques et radiologiques étant plus longue à s'amorcer, la numération formule sanguine ne se normalisant totalement qu'en mi-février.

Il s'agit donc d'un cas d'association d'une virose avec une pneumopathie bactérienne (d'ailleurs tout à fait particulière). Vouloir associer certains signes au parainfluenza n° 2 est aléatoire. Il peut s'agir d'une contamination hospitalière. Cet enfant, s'il a présenté de légers signes d'atteinte des voies aériennes supérieures (otite congestive entre autres) n'a pas présenté de signes laryngés.

TYPE N° 3 : 3 tableaux semblent dominer :

1.- Une atteinte des voies aériennes supérieures (comportant rarement une laryngite)

2.- Une atteinte respiratoire basse, plus fréquente pour la plupart des auteurs. (Bronchiolites - Bronchoalvéolites). On a signalé des oedèmes pulmonaires et des insuffisances cardiaques dont l'évolution serait toujours favorable.

3.- Des troubles digestifs et des éruptions (morbilliformes, scarlatiniformes, roséoliformes).

La possibilité d'atteintes cardiaques et méningées a été signalée.

Nous avons fait figurer la symptomatologie de nos observations sur le tableau n° XI. Nous n'avons donc observé que des atteintes des voies respiratoires basses. Sur notre petit échantillonnage (4 cas) nous retrouvons bien les caractères généraux des affections à parainfluenza n° 3 : brièveté de l'évolution, fréquence de l'exanthème. Nous retrouvons une laryngite rapidement régressive. Des 2 exanthèmes observés, l'un est roséoliforme, l'autre qualifié d'urticarien généralisé, a récidivé de façon fugace au visage.

LES ADENOVIROSES

Après un bref rappel virologique nous envisagerons plus en détail les problèmes diagnostics avant d'exposer les points cliniques intéressants de notre enquête.

A - RAPPEL VIROLOGIQUE (87)

Les adénovirus (29) sont des virus à ADN, sans enveloppe dont la capside comporte 252 capsomères et est dotée d'une symétrie cubique. On compte 31 sérotypes humains. Leurs propriétés d'agglutiner certaines hématies les font subdiviser en 4 sous-groupes. De culture relativement facile, l'effet cytopathogène se manifeste par une rétraction de la nappe cellulaire en carte de géographie et par la présence d'inclusions nucléaires (représentant au stade terminal une cristallisation des particules virales).

B - MODE DE DIAGNOSTIC

REGNARD (87) insiste sur le diagnostic biologique : la rigueur impose isolément et sérologie associées: cette façon de procéder est en effet indispensable pour porter un diagnostic de type. L'isolement seul ne suffit pas (il peut s'agir d'un partage simple); il faut donc observer une séroconversion concomitante des anticorps homologues pour pouvoir confirmer le rôle étiopathogénique du virus isolé. L'isolement s'effectue le plus souvent à partir d'un prélèvement de gorge (mais aussi de selles, des sérosités conjonctivales). Il est préférable de pratiquer l'inoculation directe en milieu de culture. L'effet cytopathogène pour apparaître, nécessite parfois plusieurs passages à l'aveugle; il permet d'évoquer le diagnostic.

L'identification se fait en deux temps : diagnostic de sous-groupe selon les caractères hémagglutinants, puis diagnostic de type par immunserums spécifi-

ques la technique la plus satisfaisante étant l'inhibition de l'hémagglutination, la séroneutralisation étant plus complexe, mais seule méthode utilisable pour le sous-groupe n° IV.

La réaction de fixation du complément : pour REGNARD (87) est moins sensible et plus tardive. Elle peut pêcher par défaut. Elle ne nécessite pas l'isolement préalable du virus, mais ne peut faire qu'un diagnostic de groupe, et non de type. Elle teste l'antigène A constitué par un ensemble de 240 capsomères, commun à tous les adénovirus.

RESULTATS

Nous avons comme nous l'avons exposé plus haut, utilisé dans la totalité de notre enquête l'antigène A provenant du type n° 7, et de façon épisodique l'antigène A préparé à partir du type n° 18. Si nous pouvons donc affirmer l'existence d'une adénovirose récente, nous ne pouvons avoir qu'une présomption du sérotype en cause : En effet, dans nos 4 cas d'adénovirose isolée , 3 fois la réaction a été faite simultanément avec l'antigène A extrait du type 7 et I8 : 3 fois nous avons observé une séroconversion pour l'antigène "A7" mais il n'y a eu aucune séropositivité pour l'antigène "A18". Pour l'ensemble de notre enquête nous n'avons observé qu'une fois une séropositivité faible (1/4), pour l'Antigène A18, alors que n'existait pas d'anticorps décelable vis-à-vis de l'antigène A7. Les réactions sont donc dissociées, ce qui tend à prouver l'existence de légères différences entre les 2 antigènes.

La plupart des auteurs trouvent des pourcentages légèrement supérieurs aux nôtres FRANSEN (38) par fixation du complément constate 8% de séroconversions dans les affections aiguës respiratoires (5,7% parmi les pneumopathies radiologiques, 10% parmi le reste des malades). Les chiffres sont légèrement supérieurs dans la partie pédiatrique de son enquête : les pourcentages sont grossièrement les mêmes selon les diverses tranches d'âge mais existent un grand pic de fréquence entre 15 et 29 ans et chez les enfants de moins de 3 ans sans pneumopathie.

Nous avons observé sur I50 enfants explorés 18 séropositivités (dont 2 comportaient un taux supérieur à 1/64) et 5 séroconversions (dont 4 étaient isolées).

Nous n'avons retrouvé ni prédominance saisonnière, ni prédominance selon l'âge.

C - ETUDE CLINIQUE

I - Rappel des principaux tableaux rencontrés (24,87,67,40)

- Pharyngite aiguë fébrile (épidémies chez l'enfant) et fièvre pharyngo-conjonctivale (types 3-7-14- épidémies de collectivités d'enfants, cas sporadiques de l'adulte).
- Kératoconjonctivite épidémique de l'adulte (type n° 8)
- Adénites aiguës mésentériques et atteintes viscérales diverses
- Infections latentes (virus hébergé dans le système lymphocytaire)
- Pneumopathies aiguës bénignes (types 4-7 - épidémies chez les adultes jeunes).
- Pneumopathies sévères du jeune enfant (types 3-7) et adénoviroses graves (type 7) survenant préférentiellement chez l'enfant âgé de 6 à 24 mois, parfois mortelles, comportant éventuellement des manifestations méningo-encéphaliques (perturbation de l'EEG) cardiaques hémorragiques cutanées, digestives, hépatiques).
- Plus récemment les adénoviroses ont été incriminées dans la génèse des syndromes coqueluchoïdes (55).

II - Résumons brièvement nos observations

Observation n° 2 : adénovirose grave

Le tableau clinique observé chez HO... Louisa, 21 mois, à partir du Ier Novembre 1969, était composé des éléments suivants :

1.- Syndrome général :

- pyrexie intense et prolongée, d'apparition brutale, le Ier Novembre, n'ayant totalement rétrocédé que le 2I Novembre.
- Asthénie extrême, anorexie et pâleur.
- L'état général se rétablit rapidement à partir du I2 Novembre.

2.- Syndrome respiratoire :

- toux grasse, rhinopharyngite, otite congestive droite
- pneumopathie avec :
  - sur le plan fonctionnel une polypnée et un battement des ailes du nez
  - une évolution clinique variable et labile : gros râles bronchiques diffus, puis le 9 Novembre un foyer de râles sous-crépitants de la base gauche. L'auscultation redevient normale le I3 Novembre.
  - des images radiologiques diverses, changeantes : elles ont comporté une accentuation diffuse et nette de la trame bronchovasculaire, des opacités floues nuageuses mal systématisées de la base gauche lentement régressives, une ligne scissurale gauche, une ligne bordante et un comblement net du cul-de-sac costodiaphragmatique gauches.

3.- Syndrome neurologique :

- syndrome méningé clinique fruste (ayant motivé l'hospitalisation avec ponction lombaire normale.
- gros troubles de la conscience (coma vigile) apparu le 6, ayant rétrocédé sans séquelles le I2 Novembre.

L'EEG pratiqué seulement le I9 novembre est normal.

4.- Un préoollapsus, de pathogénie obscure survenu le 6 ayant récidivé le 9 Novembre avec tachycardie, extrémités froides et cyanosées, légère baisse tensionnelle (traité par corticothérapie et plasma) ; on n'a pas noté d'insuffisance cardiaque.

5.- Une éruption cutanée fugace et discrète composée de vésiculettes de la région mamelonnaire droite apparues le 6 Novembre.

6.- Une splénomégalie notée le 12, ayant disparu le I8 Novembre.

7.- Une hépatomégalie (apparue le 8, ayant rétrocédé le 21 Novembre) avec perturbations des fonctions hépatiques : le 9 Novembre : diminution des éléments du complexe prothrombique (facteur II à 62% V à 82% et VII+X à 32%)(Normalisation complète le Ier Décembre). Le 12 Novembre : hypocholestérolémie à 0,75g/l, dimi-

nution du rapport SA sur SG à 1,09, transaminases légèrement augmentées à 180 U. Test de floculation perturbés. L'indox ictérique est normal. Seule une perturbation des tests de floculation subsistera le 26 Novembre.

8.- Un syndrome hémorragique avec moelena intense noté du 8 au 12 Novembre, sans purpura cutanéo-muqueux, probablement consécutif aux perturbations fonctionnelles hépatiques. Les plaquettes, à 125000, sont rapidement remontées à 450000.

Il n'y a pas eu de troubles hydroélectrolytiques majeurs, hormis une hyponatrémie légère et une acidose discrète. Le maximum d'augmentation de la VS a été de 40 à la première heure; la leucocytose est montée à 12 900 GB/mm3, la lympho - cytose à 45%, la monocytose à 22%. L'enquête bactériologique et virologique (non respiratoire) a été négative. L'antibiothérapie massive et polyvalente a été totalement inéfficace. L'enquête virologique respiratoire, pratiquée les I0 et I9 Novembre, révèle des toux stables pour P1 (1/8) PIII (1/16è) et une séroconversion pour A(7) (1/64 - 1/256).

Observation n° 2 : Bronchiolite

MA... Nathalie, 7 mois ½, présente le I5 Avril I969 une otite purulente (paracenthésée et mise sous antibiothérapie). Elle est hospitalisée le I6 Avril il existe en effet des vomissements incoercibles, une fièvre à 39, une polypnée expiratoire avec tirage sus et sous-sternal. Des râles bronchiques et sibilants diffus. Le foie est ptosé, la gorge normale(un piqueté rouge et fugace de la face interne des joues est noté le 22 Avril). La NFS révèle une leucocytose à 5400 avec 83% de lymphocytes. La radiographie du thorax montre une accentuation de la trame, des opacités parahilaires à prédominance droite un emphysème rétrosternal et des bases. La fièvre persistera jusqu'au 20 Avril, l'auscultation pulmonaire se normalise seulement le 22 Mai. On note une séroconversion nette pour les adénoviroses (antigène A7) (inférieur à 1/4 le I8 Avril; 1/64 le 28 Avril).

Observation n° 3 : Bronchiolite

BE... Edouard a présenté en Avril I968 à l'âge de 5 mois ½ une septicémie à staphylocoque avec localisation pleuropulmonaire (pyopneumothorax) et osseuse

(pandiaphysite fémorale) dont la porte d'entrée était un eczéma surinfecté. L'évolution a été favorable. Il présente le 7 Juillet une pyrexie à 39-40° pour laquelle il est réadmis le 11 Juillet. On note alors l'existence d'une polypnée expiratoire avec battement des ailes du nez, un tirage modéré, une toux importante. La NFS est normale, hormis une anémie discrète avec hypochromie. La radiographie pulmonaire révèle un flou hilaire gauche. La fièvre disparaît le 19 Juillet. L'hypothèse d'une affection virale rapidement régressive est confirmée par la sérologie ; séroconversion nette pour les adénovirus (A7) (inférieur à 1/4 le 13 Juillet, 1/64 le 23 Juillet).

Observation n° 4 : Bronchiolite + pneumopathie

BR... Nathalie, 2 ans ½, présente depuis le 31 Octobre 1968 une toux, une fièvre aux alentours de 39-40°, une polypnée, une rhinite (traitée sans succès par antibiothérapie). La présence d'une submatité des 2 bases pulmonaires et de râles bronchiques diffus, la persistence de la fièvre (40°1) conduisent à l'hospitalisation. On note à l'entrée une rhinopharyngite avec quelques enduits pultacés amygdaliens, une gingivite diffuse, des ronchus et sibilants diffus, des râles sous-crépitants fugaces. La fièvre chute rapidement et brutalement le 6 Novembre. Il existe une hyperleucocytose franche (21200 GB avec 64% de polynucléaires neutrophiles) qui a disparu le 13 Novembre alors que l'enfant reçoit un traitement de propiocine. La radiographie pulmonaire note une accentuation diffuse de la trame, avec opacité parahilaire droite, confondue avec une opacité mal systématisée, englobant le segment ventral du lobe supérieur droit (ayant pratiquement disparu le 12 Novembre). La sérologie met en évidence une séroconversion (A7 inférieur à 1/4 le 6 Novembre, 1/64 le 14 Novembre). L'importance de la polynucléose peut faire penser à un élément surajouté d'ordre bactérien, bien que l'antibiothérapie n'aie pas eu une action immédiate.

Observation n° 5 : sérooconversion double - Pneumopathie avec atteinte multiviscérale discrète survenue au décours d'une rougeole.

LE... Jean-Paul, 3 ans ½, présente une rougeole le 16 Mai 1968. L'éruption est évidente le 20 Mai. L'enfant restant fébrile (38) et anorectique (au bout de 5 jours d'antibiothérapie) présentant une toux grasse et un encombrement rhinopharyngé, est hospitalisé le 1er Juin.

La fièvre disparaît en quelques jours. L'éruption de la rougeole n'existe plus. On note une gorge rouge, avec amygdalite gauche, des adénopathies cervicales bilatérales, une matité de la base pulmonaire gauche avec diminution du murmure vésiculaire, souffle tubo-pleural, des râles bronchiques diffus prédominant à la base droite. L'épanchement est confirmé par la radiographie : il existe une ligne bordante gauche s'étendant du sommet jusqu'au niveau d'une opacité de la base, dont la limite supérieure est floue, plus dense du côté médiastinal. La NFS révèle 9300 GB par mm3 avec 69% de polynucléaires neutrophiles avec quelques formes jeunes (métamyélocytes et myélocytes). L'évolution radiologique sera rapidement favorable : le 6 Juin l'opacité est en voie de régression, le cliché de face en décubitus latéral confirme l'existence et la persistance d'un épanchement discret; 2 ponctions pleurales se sont révélées blanches. Le 7 Juin : apparaît une éruption généralisée maculopapuleuse, non confluente, prédominant au tronc et aux membres (elle rétrocède en 3 jours). On note également des adénopathies axillaires et inguinales et surtout une hépatosplénomégalie indiscutable. La cuti est négative; les réactions de floculation légèrement perturbées. Le 19 Juin, le cliché thoracique est redevenu normal et l'hépatosplénomégalie a rétrocédé. La sérologie révèle une double séroconversion (inférieur à 1/4 le 8 Juin - 1/64 le 18 Juin) pour le Parainfluenzae n° III et les adénovirus (A7).

Cette association avait déjà été notée par LELONG. Il est difficile au sein de la symptomatologie observée, de faire la part de ce qui revient à chaque virus. Adénomégalie et hépatosplénomégalie évoquent le tableau clinique des adénoviroses. Eruption et atteinte respiratoire se voient dans les 2 affections.

VIRUS RESPIRATOIRE SYNCITIAL (VRS)

A - RAPPEL

MORRIS (69) découvre en 1956 un virus des sécrétions respiratoires du chimpanzé et entrevoit son rôle pathogène chez l'homme que confirme CHANOCK (15) en isolement l'agent viral chez des enfants atteints d'affection respiratoire et BEEM (5) en 1960. Puis les travaux abondent : de toutes les enquêtes effectuées, il s'avère que le RSV est isolé des sécrétions pharyngées humaines essentiellement au cours de la première année de la vie.

I - Rappel virologique (59)

Le RSV est proche des myxovirus. Il est très fragile. Sa nucléocapside est constituée d'ARN. L'enveloppe ne comporte ni hémagglutinine, ni neuraminidase. Se cultivant facilement (sauf sur oeuf embryonné) il induit la formation de syncitium et de vastes inclusions cytoplasmiques éosinophiles des cellules infectées qui ne donnent pas lieu au phénomène d'hémadsorption. Inoculé par voie nasale au furet et au cobaye, il ne donne qu'une infection inapparente.

On peut extraire du virion un antigène soluble, fixant le complément, commun à toutes les souches. Il semble exister cependant de minimes variations antigéniques, mises en évidence chez l'animal par les tests de séroneutralisation. WULPP (116) et ROSS (89) observent lors d'une épidémie chez l'enfant un développement d'anticorps neutralisant homologue (souche locale) et hétérologue (souche primitivement isolée : différente de la souche locale en cause) le taux d'anticorps homologue étant plus élevé.

II - Epidémiologie et histoire naturelle de la maladie

BERGLUND(6) constate dans une enquête étalée sur 3 ans la survenue d'au moins une épidémie chaque année. Leur durée était en moyenne de 2 mois $\frac{1}{2}$-3 mois. Leur distribution selon l'âge a été sensiblement différente :

- Dans une épidémie : 30% des enfants testés étaient porteurs de l'infection qui touchait 75% des enfants de moins de 3 mois et 9% des enfants âgés de 2 à 6 ans.

- Dans une autre : 57% des enfants testés étaient atteints : l'affection a été retrouvée chez 100% (!) des enfants de 3 à 6 mois et 55% des enfants âgés de 2 à 6 ans.

L'auteur constate que les épidémies remarquées en milieu hospitalier prennent naissance au sein des crêches, et que le virus est introduit par les enfants dans le milieu failial. Les épidémies surviennent en automne, hiver et printemps.

On apprécie généralement à 50% les nourrissons de moins de 3 mois, porteurs d'anticorps maternels neutralisants qui disparaissent vers l'âge de 4 à 6 mois. Il semble que, les anticorps neutralisants soient inaptes à prévenir l'infection, le RSV ayant la propriété de s'étendre et de se développer in situ dans l'épithélium respiratoire. Les nouveau-nés et nourrissons porteurs d'anticorps transmis ne sont donc pas protégés.

CHANOCK (17-18) FORBES (36) et CRIST(*) et PARROT(78) constatent que les pics d'affections aiguës, acquises, pédiatriques sévères, sont surtout constituées de bronchiolites et de pneumopathies diverses, et que ce pic est superposable à celui de la fréquence du RSV. Le pourcentage d'infection à RSV au sein des collectivités d'enfants, lors d'une épidémie, peut atteindre 80 à 100%. CHANOCK, en milieu pédiatrique hospitalier, trouve lors de 2 enquêtes successives, des pourcentages d'extension de l'affection de 42% et de 15%.

80 à 100% des enfants de 4 à 6 ans possèdent des anticorps neutralisants.

BERGLUND (6) en étudiant le sérum des parents d'enfants atteints d'infection à RSV, constate des séroconversions, mais les taux des réponses anticorps des sujets de 20 à 30 ans est souvent bas. L'infection chez l'adulte (présentant un isolement positif ou en inoculant des volontaires) ne s'accompagnerait pas forcément de réponse immunitaire décelable par la sérologie. Mais plus le tableau

---

* GRIST N.R., ROSS C.A.C. and STOTT E.J. 1962-65 - Influenzae,RSV and pneumonia in Glasgow - Brit.Med.J. 456 - 1967.

clinique est intense, plus augmente de pourcentage la séroconversion. Les tests sérologiques ne représenteraient pour certains qu'une approche très approximative du diagnostic chez l'adulte.

III - Valeur des méthodes diagnostiques biologiques

1.- Isolement

Pour BERGLUND (6) l'inoculation directe en phase liquide à partir de 2 échantillonnages pharyngés ensemencés simultanément sur 2 milieux respectifs constituerait la meilleure méthode. Faits précocément ; la répétition des prélèvements n'améliorerait pas les résultats (mais cette méthode utilisant les milieux les plus sensibles, se heurte à des difficultés techniques quasi insurmontables dans le cadre de la recherche simultanée de groupes variés d'agents viraux). L'auteur considère que, dans ces conditions, la probabilité d'isolement du virus dans les infections à RSV de l'enfant de moins de 6 ans, est de 82% pour la première semaine de la maladie, 49% au cours de la 2è semaine, 21% au cours de la 3è et 11% au cours de la 4è.

2.- Fixation du complément

Plus simple et meilleure que la séroneutralisation elle est moins sensible chez les nourrissons de moins de 3 à 6 mois. BERGLUND (6) en commençant avec une dilution sérique de 1/8 et en adoptant un intervalle de 1 à 2 semaines entre les 2 prélèvements sériques ne retrouve aucune séroconversion chez l'enfant de moins de 3 mois.

CHANOCK améliore les résultats en commençant à des dilutions de 1/2 à 1/4. De cette façon BERGLUND note les pourcentages suivants de séroconversions chez les enfants atteints d'affection aiguë respiratoire : 55% quand ils sont âgés de 1 à 2 ans, 67% de 6 à 12 mois, 54% de 3 à 6 mois, 12% chez des nourrissons de moins de 3 mois; l'auteur constate que chez ces derniers les taux d'anticorps retrouvés dans les sérums de convalescents n'a jamais excédé 1/8 (contrairement à ceux des enfants de plus de un an, qui ont toujours excédé ce taux); en dessous de 3 mois, le pourcentage important d'isolement, et le grand nombre d'ascension

du taux des anticorps de 2 dilutions font penser que le pourcentage de 12% de séroconversion ne reflète pas la réalité. BERGLUND suggère d'augmenter le titre d'antigène utilisé à 8 unités, et comme ROSS (89) de pratiquer 3 prélèvements (le 3è étant recueilli au moins 5 semaines après le début clinique de la maladie). Avec ce nouveau protocole, BERGLUND constate que la méthode est parfaite au-delà de l'âge d'un an et excellente pour l'ensemble des enfants (efficacité respective par rapport à l'isolement : 100 et 86%); les résultats sont donc ainsi très améliorés en-dessous de l'âge de 1 an : si la fixation du complément est moins sensible que l'isolement, elle reste donc parfaitement utilisable à cet âge de la vie.

IV - Clinique

Les manifestations cliniques seraient dans leur survenue et leur type, indépendante de la présence préalable ou non d'anticorps neutralisants. Le RSV constitue l'étiologie prédominante des viroses respiratoires du nourrisson de moins de 6 mois : bronchiolites, bronchites, affection des voies aériennes supérieures. Son rôle étiologique est beaucoup plus faible dans les laryngites. BERGLUND (6) par exemple, isole le virus de 64% des bronchiolites, 50% des pneumopathies 21% des bronchites et 13% des atteintes des voies aériennes supérieures; il isole le virus de 70% des enfants de moins de 3 mois porteurs d'affection aiguë respiratoire et en accord avec tous les auteurs il constate que ce pourcentage diminue avec l'âge.

La plupart des enquêtes comportant une recherche bactérienne concomitante à celle du RSV ne mettent pas en évidence de corrélation entre la présence d'une bactérie pathogène et celle du RSV (sauf celle de HOLZEL (53) dans laquelle l'hémophilus influenzae est fréquemment retrouvé). FIELD (34) par une méthode de double aveugle ne retrouve aucune action significative de l'antibiothérapie au cours d'une épidémie à RSV . La mortalité de l'infection (estimée par CHANOCK à 2,6%) (22) semble imputable à un facteur surajouté ou concomitant dans environ 1/4 des cas.

Chez l'adulte, le RSV semble être responsable dans la majorité des cas, d'affections apyrétiques des voies aériennes supérieures, de syndromes grippaux larvés avec malaise général. Il pourrait intervenur dans la génèse ou l'exacerbation de bronchites chroniques.

BERGLUND (6) dans une enquête comprenant 120 enfants hospitalisés, porteurs d'une infection à RSV constate comme MAC CELLAND (45, 66 : enquête portant sur 109 cas) que la bronchiolite constitue le tableau habituellement rencontré chez l'enfant de moins de un an. Elle est beaucoup plus rare chez l'enfant plus grand : au-delà de l'âge de 2 ans elle est quasi constamment remplacée par la pneumopathie. Le pourcentage des affections respiratoires basses et sévères est maximum en dessous de l'âge de 3 mois (90% des cas) et décroit en fonction de l'âge (29% de 2 à 6 ans). Aucune issue fatale n'a été notée.

La durée de la maladie avant l'admission (au-dessous de l'âge de 2 ans) a été en moyenne de 4 jours. Elle a duré en moyenne 13 à 14 jours. La durée maximum de la fièvre a été de 7 jours, en deçà de 6 mois, si elle n'a jamais dépassé 38°1, et entre 6 et 12 mois, elle a toujours été supérieure à 38°4. Chez les enfants de moins de 1 an, la dyspnée a été retrouvée dans 77% des cas, la cyanose dans 23% , le wheezing dans 55%, des râles crépitants dans 27%, le tirage dans 68%. Mais ces pourcentages de sévérité de l'affection ne reflètent surement pas la réalité,du fait de la sélection hospitalière des cas les plus sérieux. L'otite a été très fréquente : et l'auteur en étudiant sur le plan virologique les exsudats auriculaires de ses malades, et sur la base d'inoculations expérimentales faites dans l'oreille moyenne du rat, incrimine l'action directe du virus in situ dans la génèse d'otites congestives. L'action locale du virus favorise la surinfection bactérienne, mais la présence du RSV dans l'oreille moyenne, n'implique pas forcément la survenue de manifestations cliniques.

B- RESULTATS ET DISCUSSION DES RESULTATS DE NOTRE ENQUETE

I - Résultats de l'enquête virologique

Nous avons exploré 24 nourrissons de moins de 3 mois : bien que la réaction ait été pratiquée à partir d'une dilution sérique de 1/4 et parfois de 1/2, nous n'avons constaté qu'une seule séropositivité : en admettant qu'il s'agisse d'anticorps maternels transmis, nous pouvons admettre que ce facteur ne gêne pas l'interprétation des résultats.

Nous n'avons noté aucune séroconversion dans cette tranche d'âge : ceci tient probablement au fait que nous avons prélevé trop précocément le sérum de

convalescent, sans respecter le délai préconisé par ROSS et BERGLUND.

Nous avons noté chez les 36 enfants explorés, âgés de 3 à 6 mois, une séropositivité et 3 séroconversions, alors que nous avons constaté sur 55 enfants âgés de 6 mois à deux ans 4 séropositivités et 7 séroconversions.

L'isolement nous semble donc indispensable avant l'âge d'un an.

Nous avons pu vérifier comme la plupart des auteurs que le nombre des enfants possédant des anticorps croissaient en fonction de l'âge : 5 sur 60 enfants âgés de moins de 6 mois, 6 sur 39 âgés de 6 à 12 mois, 5 sur 16 âgés de 1 à 2 ans, et 9 sur 21 âgés de 2 à 5 ans. Au-delà de 5 ans nous n'avons retrouvé que 3 séropositivités sur 15 : L'affection étant moins fréquente, les anticorps fixant le complément n'étant pas aussi stables, décroissants plus rapidement que les anticorps neutralisants.

Sur 18 enfants explorés également porteurs d'une autre affection ou d'une pneumopathie bactérienne vraisemblable, 4 étaient séropositifs.

Nous avons donc observé au total 11 séroconversions et une diminution du taux des anticorps chez 151 enfants explorés : le pourcentage obtenu est donc beaucoup plus faible que celui observé par BERGLUND.

II - Etude clinique (tableaux XII et XIII)

1.- Selon l'âge

Nos 3 enfants âgés de moins de 6 mois avaient une bronchiolite (2 accompagnaient une pneumopathie).

Parmi nos 7 enfants âgés de 6 à 24 mois, nous avons observé 6 bronchiolites et pneumopathies et une affection des voies aériennes supérieures isolées.

Nos 2 enfants âgés de plus de 2 ans étaient porteurs d'une pneumopathie.

2.- Tableaux cliniques

Nous avons constaté 2 cas très sévères (dont 1 a nécessité la mise en réanimation), tous 2 survenus chez des enfants âgés de moins de 6 mois.

Nous avons noté 3 autres cas sérieux et 3 fois des convulsions, une fois un épanchement pleural radiologique. 5 de nos enfants ont présenté une opacité pulmonaire systématisée, 6 présentaient une otite (4 congestives et 2 purulentes). La fièvre a duré le plus souvent entre 4 et 6 jours, une seule fois elle s'est prolongée au-delà de 8 jours (chez notre enfant âgé de 2 ans); elle a la plupart du temps dépassé 39° de maximum. La durée de la maladie a été extrêmement variable de quelques jours à plus de I5, voire 21 jours.

3 de nos enfants présentaient un rachitisme, 7 une hypochromie, 3 une leucocytose à plus de 15000 (2 fois existait une infection bactérienne associée), 5 une neutropénie (inférieure à 40%). Il n'a pas été noté de leucopénie. Chaque fois que la VS a été pratiquée (4 fois) elle était augmentée : 2 cas présentaient une infection bactérienne associée (cf. ci-dessus). Une fois elle a atteint 75 mm à la première heure.

3.- Nous allons brièvement raconter 4 de nos observations que nous avons jugées caractéristiques

Observation n° 1 - Bronchiolite chez un enfant âgé de 4 mois; le petit LE... W William présente depuis le Ier Mai une dyspnée expiratoire bruyante, modérément fébrile, s'intensifiant dans la journée du 7 Mai, lors de l'entrée à l'hôpital le 7 Mai l'enfant est apyrétique. La dyspnée est bien supportée il existe une rhinopharyngite et des ronchus et sibilants diffus dans les 2 champs pulmonaires, alors que la radiographie du thorax montre une intumescence hilaire, des opacités hilaires bilatérales, ainsi qu'un emphysème des bases. L'enfant sort le 13 Mai en excellent état, mais existe encore à l'auscultation de rares râles sibilants. La sérologie virale effectuée le 8 et le I7 Mai révèle une augmentation modérée des anticorps anti RSV passant d'un taux inférieur à 1/2 à un taux de 1/4 considérée comme une séroconversion en vertu des considérations de CHANOCK et BERGLUND.

Observation n° 2 : Bronchiolite + pneumopathie chez un enfant de 5 mois ½.

La petite ZO... Sabine, présente depuis le II Janvier une rhinopharyngite fébrile à 39-40. L'état clinique s'aggrave le 13 et le médecin traitant constate une dyspnée, une cyanose modérée, une intolérance gastrique et surtout des si-

gnes physiques purement localisés à droite. A l'entrée on note une polypnée expiratoire, une toux intense, une légère mousse aux lèvres, une ptose hépato-splénique, une fièvre à 39° alors que l'état neurologique est satisfaisant. L'auscultation découvre des signes en foyer du champ pulmonaire droit : matité et râles crépitants. La radiographie pulmonaire montre un emphysème rétrosternal et des bases, de discrètes opacités parahilaires et une accentuation discrète de la trame broncho-vasculaire. A I5 heures la cyanose a disparu mais subsiste une polypnée à 80 avec battement des ailes du nez. Le 14 Janvier la tolérance fonctionnelle est excellente : on note alors à l'auscultation des râles sibilants diffus.

Le I9 Janvier l'examen clinique est redevenu strictement normal hormis la présence de rares râles sibilants diffus dans les 2 champs.

Le contrôle radiographique du 20 Janvier, le jour de la sortie de l'enfant, montre la même symptomatologie qu'à l'entrée, mais très estompée. La sérologie virale démasque une montée des anticorps anti RSV qui passent de inférieurs à 1/4 à 1/8.

Observation n° 3 : Pneumopathie chez un enfant de 2 ans

Le petit CE... Christian, dans un contexte fébrile à 39°, et de rhinopharyngite, présente le 2 Décembre plusieurs crises douloureuses abdominales fugaces. A son entrée le 3 Décembre il présente une fièvre à 39° : elle durera I5 jours avec des pics très élevés, presque pseudopalustre, irrégulière. L'examen ne révèle qu'une rhinopharyngite et une otite congestive bilatérale. La radiographie de l'abdomen ne montre qu'une distension des anses chez un enfant qui est constipé depuis 3 jours. La radiographie du thorax, par contre, révèle des anomalies majeures : opacités irrégulières et mal limitées de toute la portion inférieure du champ pulmonaire gauche avec une ligne bordante nette. La ponction pleurale reste blanche. Malgré une NFS normale, et dans la crainte d'une staphylococcie, est institué un traitement (IV) de céphalosporine et kanamycine. Ce traitement restera sans effet ni sur la fièvre ni sur la symptomatologie radiographique qui ne s'améliore que très lentement. Sur le cliché de contrôle un mois après le début de la maladie persistera encore une légère ligne bordante pleurale après que l'on ait assisté à une légère phase d'extension de l'opacité initiale et qu'une seconde ponction pleurale se soit révélée également blanche.

La VS du 15 Décembre est à 75-108. Les prélèvements bactériologiques sont négatifs. La sérologie virale effectuée les 9 et 20 Décembre détecte une séroconversion pour le RSV (1/4 - 1/16). Un contrôle fait le Ier février révèle de nouveau un taux à 1/4.

Observation n° 4 : bronchiolite + Pneumopathie : tableau très sévère - interprétation sérologique.

VE... Sylvie, née le 25.7.69, est une ancienne prématurée (née au terme de 6 mois $\frac{1}{2}$ - PN 1100 g) élevée à l'école de puériculture. Mise dans son milieu familial à la fin du mois d'octobre, son développement psychomoteur est satisfaisant.

Elle présente le 28 Décembre 1969 alors qu'elle est âgée de 5 mois, de la fièvre, de la toux, et une cyanose péribuccale. Lors de son hospitalisation le 30 Décembre, la fièvre est à 39°2. Il existe une polypnée avec tirage, de la mousse aux lèvres, des râles sous-crépitants diffus. L'enfant reçoit diurétiques, corticoïdes, antibiothérapie, tonicardiaques et oxygénothérapie. La radiographie pulmonaire du 31 montre une accentuation de la trame, une opacité mal systématisée du sommet droit, le rapport cardio-thoracique est normal. Le Ier Janvier se produit une aggravation (cyanose, polypnée, râles sibilants et sous-crépitants diffus, ptose hépatique : le foie débordant de 4 travers de doigt). A l'occasion d'un accès de cyanose brutal, l'enfant est transférée en réanimation : la détresse respiratoire est alors évidente : l'enfant est grise, agitée, son état neurologique et d'hydratation restent corrects. Il n'existe pas d'insuffisance cardiaque. La radiographie pulmonaire montre une opacité transversale en bande du poumon gauche et une cavité thoracique distendue par des clarté emphysémateuses prédominant au niveau de la base gauche. Le PH est normal, mais existe une hypoxie et hypercapnie modérée. L'enfant intubée est ventilée artificiellement une heure du fait de la survenue d'une bradycardie à 40. L'aspiration ramène des mucosités abondantes.

L'état s'améliore rapidement. L'astrup se normalise. Par prudence l'enfant est mise sous antibiothérapie.

Le 2 Janvier persistent des râles sous-crépitants et sibilants diffus alors que l'emphysème est responsable d'une ptose hépatique importante (débord de 5 travers de doigt). Le 3 Janvier l'extubation est bien supportée, mais la dyspnée aux deux temps subsiste, accentuée par la mobilisation ainsi que l'opacité latérocardiaque, évoquant un trouble de ventilation. L'enfant réintègre le service où l'on assiste très rapidement à la guérison complète. La NFS révèle une hypochromie, une leucocytose à 11400 (61% de lymphocytes). Sylvie sort le 22 Janvier en excellent état.

La sérologie virale effectuée très tardivement (12 et 22 Janvier) montre un taux supérieur ou égal à 1/64 dans les 2 sérums. On conclut à une pneumopathie sévère, probablement d'origine virale.

Sylvie est réadmise le 22 Février car elle présente depuis le I4 une rhinopharyngite modérément fébrile (38) et des vomissements. On note à son entrée une fièvre à 40°3, une diarrhée, un teint gris, une polypnée (80/mn) un discret tirage intercostal, un gros encombrement rhinopharyngé, des râles bronchiques diffus, une deshydratation discrète, un foie légèrement ptosé. L'enfant est réhydratée (IV). La radiographie du thorax montre une accentuation de la trame, un emphysème rétrosternal et des bases. Un doute sur une image bulleuse fait instituer une antibiothérapie IV antistaphylococcique : la radiographie journalière ne montrera aucun remaniement et une amélioration très rapide. Il existe une anémie hypochrome intense, les plaquettes sont normales. Le prélèvement de gorge met en évidence un pneumocoque. La fièvre disparaît au 3è jour de l'hospitalisation. Les signes physiques pulmonaires régressent plus lentement. L'enfant sort le 6 Mars. La sérologie effectuée seulement au 12è jour de la maladie montre des taux stables des anticorps anti IA, PII, PIII, à 1/8 et RSV à 1/4.

Mais en comparant les taux observés par rapport à ceux de la Iè hospitalisation :

	12.1.70	22.1.70	26.2.70	3.3.70
IA	$<1/4$	$<1/4$	1/8	1/8
IB	$<1/4$	$<1/4$	$<1/4$	$<1/4$
P1	$<1/4$	$<1/4$	$<1/4$	$<1/4$
P2	$<1/4$	$<1/4$	1/8	1/8
P3	$<1/4$	$<1/4$	1/8	1/8
A17	$<1/4$	$<1/4$	$<1/4$	$<1/4$
RSV	$\geqslant 1/64$	$\geqslant 1/64$	$<1/4$	$<1/4$

- Le taux important pour l'âge des anticorps anti RSV lors de la première hospitalisation, alors que le Ier prélèvement a été effectué au I5è jour du Ier épisode respiratoire.

- La baisse du taux entre le 22 Janvier et le 26 Février à 1/4 restant stable le 3 Février.

font raisonnablement conclure à une infection récente à RSV, très probablement contemporaine du premier épisode pulmonaire.

Entre Janvier et Février on assiste à une séroconversion simultanée pour IA (contexte épidémiologique de grippe en hiver 70) PII et PIII. L'un de ces virus est très vraisemblablement responsable du second épisode clinique : peut-être l'influenzae A sur le contexte épidémiologique et parce que l'on connaît la fréquence des réactions hétérologues pour les antigènes parainfluenzae.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

A - RAPPEL MICROBIOLOGIQUE ET CLINIQUE

I - Historique

PETERSON et TURNER en I943, découvrent la présence d'agglutinines froides dans le sérum des malades atteints de pneumonies atypiques. EATON en I944 (28) découvre l'agent responsable indirectement par reproduction expérimentale de la maladie chez l'animal. Le sérum de convalescent possède un pouvoir neutralisant spécifique. LIU en I957 met en évidence l'agent d'EATON dans l'épithélium bronchique d'embryon de poulet par immuno-fluorescence. MARMION et GOODBURN en I96I prouvent qu'il s'agit d'un mycoplasme. CHANOCK à partir de I962 (14) cultive le germe sur milieux acellulaires. Il peut être isolé de la gorge des malades. La maladie n'est reproductible que sur des volontaires non immuns. Le germe, classé dans les PLEURO-PNEUMONIA LIKE ORGANISM (PPLO) doit être formellement différencié des virus et des bactéries (10). Il fut appelé MYCOPLASMA pneumoniae (plusieurs espèces ont été isolées chez l'homme : seul le pneumoniae possède un rôle pathogène certain) (97 - 10).

II - Rappelons très brièvement les moyens diagnostics.

Tous les auteurs sont d'accord pour estimer que la recherche des agglutinines froides est un moyen très infidèle (nous ne l'avons d'ailleurs jamais pratiquée). En dehors de l'isolement (46) existent 4 méthodes sérologiques (104) :

1.- L'immunofluorescence : détectant la présence des anticorps sériques fixés sur des cultures de mycoplasmes

2.- Hémagglutination (dite passive ou conditionnée) d'hématies sur lesquelles sont fixés les antigènes du mycoplasme.

3.- Inhibition de la croissance des mycoplasmes in vitro, dite épreuve métabolique : la croissance du mycoplasme entraîne sur certains milieux une modification de couleur (réduction du tétrazolium ou attaque du glucose en présence d'un indicateur de PH). L'adjonction de sérum contenant des anticorps inhibe le développement du mycoplasme et de ce fait empêche l'apparition de la réaction colorée. Le taux des anticorps est apprécié grâce à des dilutions progressives.

4.- Fixation du complément

Beaucoup (104, 8) considèrent que l'immuno-fluorescence et le test d'inhibition métabolique sont les méthodes les plus sensibles. L'hémagglutination l'est également, mais elle met en jeu de nombreux facteurs non toujours contrôlables; sa reproductibilité est inconstante et elle peut pêcher par excès (94 - 8). La fixation du complément, simple et abordable a été remise en valeur par S. BOSSHARD (sous certaines réserves de technique et de qualité d'antigène utilisé). Son grand avantage par rapport aux autres méthodes est de détecter la présence d'anticorps d'infection, ne persistant qu'un temps très limité. Mais sa sensibilité est nettement moins bonne que l'immuno-fluorescence et le test métabolique (8).

III - Fréquence de la maladie

L'infection à mycoplasme est fréquente (elle revêt un aspect souvent asymptomatique) : CLYDE (21) constate que 40% des adultes possèdent des anticorps.

Pour la plupart des auteurs, la maladie est rare avant 5 ans et après l'âge de 40 ans. Elle atteint préférentiellement les sujets de IO à 30 ans.

Par isolement et ou séroconversion (fixation du complément) FRANSEN (38) trouve chez ses 1128 affections respiratoires aiguës 14% d'infections à mycoplasme (dont plus d'un tiers ont été diagnostiquées par isolement seul ou avec séroconversion associée). L'infection a été retrouvée de 22% des malades avec pneumopathie (radiologique)(14% ont été découverts par séroconversion isolée, 3,5% par séroconversion et isolement associés, 4,5% par isolement seul) et de

seulement 4% des malades sans pneumopathie (2,5% par séroconversion isolée 1,5% par isolement avec ou sans séroconversion).

Parmi les pneumopathies, FRANSEN retrouve un pic de fréquence très net entre 7 et 14 ans (45% d'infections à mycoplasme) et entre 15 et 29 ans (28%). Ces pics sont imparfaitement retrouvés chez les malades sans pneumopathies.

Tous les auteurs ne retrouvent pas des taux aussi importants.

LODA (62) par la même méthode, dans son enquête purement pédiatrique, trouve 3,8% d'infections à mycoplasme parmi ses affections respiratoires hospitalisées et 9% parmi ses malades non hospitalisés.

Une vaste enquête sérologique (fixation du complément) a été pratiquée à Lyon (8) sur 5710 malades. Ne sont constatées que 33 séroconversions (0,57%), 25 diminutions du taux des anticorps (0,44%) et 62 séropositivités avec un taux supérieur ou égal à 1/64 (2,11%) S. BOSSHARD ne retrouve l'une de ces 3 éventualités que chez 1,5% des affections aiguës respiratoires explorées, ce qui est faible en comparaison des 9% de séroconversions observées par FRANSEN.

COOR (44) explore 30 pneumopathies d'allure virale chez des enfants âgés de 1 mois à 2 ans. Il constate une séroconversion, une augmentation du taux des anticorps de 2 dilutions et 6 séropositivités (survenues chez des enfants âgés de plus de 5 mois; il ne s'agissait donc pas d'anticorps maternels transmis signalés par WEISER : 108).

IV - Cliniquement : après une incubation de 2 à 3 semaines (16) la maladie débute par un syndrome grippal modéré et progressif avec un syndrome douloureux net : céphalées, myalgies, gorge douloureuse, douleur rétrosternale (70). La symptomatologie physique est discrète parfois absente (râles bronchiques ou sous-crépitants fréquents. Rares syndromes de condensation).

La radiographie (51) montre le plus souvent un infiltrat flou d'une base localisé à un ou plusieurs segments. Parfois réticulaire ou nodulaire il peut migrer d'une région pulmonaire vers une autre adjacente. Il disparait le plus souvent en une à 3 semaines.

Cette forme (pneumonie atypique) serait peu fréquente (16) et l'infection peut évoluer sous forme d'une trachéobronchite, d'une pharyngite (rare pour CLYDE : 21). L'infection subclinique serait fréquente.

Pour tous les auteurs, la NFS montre le plus souvent une hyperleucocytose modérée de formule normale.

La VS est fréquemment augmentée (70).

Il existe une augmentation des α 2 β et γ globulines (IGM - 33).

L'évolution est le plus souvent favorable en 1 à 3 semaines. De nombreux antibiotiques sont efficaces (97) en particulier les macrolides et les cyclines (92,56,). La pénicilline est sans action.

Des complications peuvent survenir : otites ("miringite bulleuse guérissant rapidement sans séquelles : 93) méningo-encéphalites spontanément régressives (102,70) complications cutanées type STEVENS JOHNSON (37,64), complications hématologiques: type anémies hémolytiques (2) entre autres.

La transmission semble demander un contact long et répété : le germe persiste longtemps dans l'arbre respiratoire, malgré l'apparition d'anticorps, et un contact long et prolongé.

Bien que la maladie sévisse le plus souvent par cas sporadiques, quelques auteurs signalent la survenue d'épidémies limitées de collectivités (23 33).

B - RESULTATS ET DISCUSSION DE NOTRE ENQUETE

I - Résultats virologiques

Aucun, parmi nos 53 malades, explorés, n'a présenté de séro-conversion par la méthode de fixation du complément : 2 facteurs semblent pouvoir expliquer ce fait :

1.- Le facteur âge : nous n'avons exploré que 3 malades au-dessus de 5 ans. 12 seulement étaient âgés de 1 à 5 ans.

2.- Un facteur inhérant à la méthode.

La seule séroconversion que nous ayons observé a été détectée par le test d'inhibition métabolique, alors que la fixation du complément n'avait révélé qu'une séropositivité.

II - Nous allons rapporter brièvement l'histoire de notre petit malade :

SE... Pierre, âgé de 13 ans, présente le 14 Décembre 1969 une rhinite céphalalgique, très fébrile (40°) avec dysphagie et douleurs de l'hémithorax gauche.

Une pénicillinothérapie (1 Million par jour) est instituée pendant 5 jours.

La fièvre persistera à 39-40° pendant 3 jours pour disparaître ensuite, en même temps que l'angine. Mais l'enfant, anorectique, maigrit, tandis que la douleur thoracique s'exacerbe. Le 23 Décembre, le médecin traitant découvrant cliniquement un syndrome pleural chez cet enfant ayant reçu le BCG (avec positivation de la cuti qui a été régulièrement contrôlée) conseille l'hospitalisation.

A l'entrée dans le service, il existe un syndrome pleural gauche net avec toux sèche, abolition du murmure vésiculaire, matité, diminution de l'ampliation thoracique. La radiographie pulmonaire confirme l'existence d'une pleurésie gauche et ne peut statuer sur l'existence éventuelle d'un foyer parenchymateux sous-jacent (il n'a pas été pratiqué de tomographie) le poumon droit est cliniquement et radiologiquement normal. Le reste de l'examen est négatif. La tolérance fonctionnelle pulmonaire est bonne.

Sans traitement, le syndrome pleural clinique et radiologique persistera inchangé pendant I8 jours. Il rétrocèdera rapidement en 3 à 4 jours à partir du 7 Janvier, date à laquelle un traitement d'essai de 2 grammes par jour de tétracycline a été institué.

Les NFS ne montrent pas d'anémie. La leucocytose d'abord à 13000 (avec 65% de polynucléaires neutrophiles) se normalie au I5è jour de la maladie.

La VS à 47 à la première heure à l'entrée, à 85 au I5è jour de la maladie et à 23 au bout de 2 jours de traitement, puis à 20 à la sortie le I5 Janvier.

La fibrine était à 4,50 grammes par litre, les ASO supérieures à 625 U. L'ECG est normal, hormis un allongement de l'espace PR à 20 centièmes de seconde.

2 ponctions pleurales ont montré : pour la première : 54 g./l. de protéines, 1,09g/l de glucose, 6,32g/l de chlorures dans un liquide trouble

hémorragique, dont la formule cytologique est la suivante : 62% de poly neutro, 31% de lymphocytes, 6% de cellules, 1% de plasmocytes.

Le second liquide de formule chimique comparable comporte un pourcentage cytologique modifié : 36% de poly neutro, 11% de lymphocytes et 53% de cellules. Les cultures sur milieux de Loewenstein et banaux pour isolements bactériens ont été négatives.
Il n'a malheureusement pas été fait de tentative d'isolement par culture de mycoplasma pneumoniae.

Le syndrome pleural clinique avait totalement disparu le jour de la sortie de l'enfant. Il ne persistait sur la radiographie de contrôle qu'un effacement discret du cul-de-sac costo-diaphragmatique gauche.

La sérologie virale pratiquée les 24 Décembre et 2 Janvier et I5 Janvier ne semblent pas retrouver d'étiologie : l'enfant reste séronégatif pour l'influenza B, les parainfluenzae, le RSV, les adénovirus, l'ornithose et la psittacose. Le taux des anticorps reste stable dans les 3 prélèvements pour INFLUENZA A à 1/128è et MYCOPLASMA PNEUMONIAE à 1/8.

L'isolement virologique révèle la présence de myxovirus Influenzae A2 dans la gorge de l'enfant.

Un quatrième prélèvement sérologique met en évidence une diminution nette des anticorps Influenza A (trouvé à 1/16).

La constatation de l'action spectaculaire des cyclines sur le syndrome clinique, nous incite à pratiquer sur les sérums prélevés chez notre jeune malade qui avaient été conservés, le test d'inhibition métabolique pour MYCOPLASMA pneumoniae qui met en évidence une séroconversion : les 2 premiers sérums sont négatifs alors que celui du I5 Janvier possède un taux d'anticorps à 1/32.

Dans notre observation donc existait une décroissance concomitante du taux des anticorps anti-Influenza A. L'isolement d'un virus Influenza A2 à partir du prélèvement pharyngé élimine la possibilité d'une réponse anamnestique. Notre malade était donc réellement atteint d'une infection grippale simultanée.

Mais l'action des cyclines prouve que la pleurésie n'était pas imputable au virus IA2, mais bien au mycoplasme.

Cette association n'est pas pour étonner : MUFSON (70) signale une infection virale concomitante dans I8% des cas. FRANSEN (38) découvre un autre agent (viral, bactérien ou bedsonia) dans plus de 60% des cas !

III - Discussion clinique

Dans notre observation le début est relativement typique mais brutal. La pénicilline faite au début de la maladie s'avère comme de juste inefficace. Par contre l'évolution est inhabituelle 3 auteurs seulement dans la littérature signalent des pleurésies à mycoplasmes avant I970 :

- MUFSON en I963 (71) un cas diagnostiqué par isolement et séroconversion il s'agissait d'une pleurésie avec séquelles.
- DECANCQ en I965 (25) : un cas
- SOHIER en I969 (96) en publie 5 cas dont le diagnostic n'a été fait avec certitude que dans 2 cas (séroconversion par fixation du complément) les 3 autres cas ont été considérés comme hautement probable (diminution du taux des anticorps).

Mais nous croyons que le faible nombre de publications ne reflète sûrement pas la fréquence réelle de la pleurésie dans l'infection à mycoplasme. FRANSEN (38) en fait état dans son enquête : "le coryza a été moins fréquent chez les malades atteints d'une infection mycoplasme que la pleurésie".

Plus récemment, au moins d'Octobre I970, NORMAN, FINE et Coll. (73) retrouvent 12 syndromes pleuraux radiologiques (le plus souvent minimes, mis en évidence par l'examen en décubitus latéral; 4 ponctions pleurales positives sur 5 pratiquées) parmi 59 pneumopathies, jugées non bactériennes (sur l'absence de conversion sérologique). La plupart de ces épanchements avaient disparu au bout de 5 jours. 6 comportaient une séroconversion pour le mycoplasme (dont 4 étaient survenu chez des enfants âgés de 9 à 16 ans.).

Dans le tableau n° XIV nous avons fait figurer les caractéristiques des épanchements des observations lyonnaises et de la nôtre : on remarque qu'il

s'agit d'épanchements unilatéraux, sérofibrineux, parfois hémorragiques, nettement inflammatoires (comportant entre 35 et 54 g/l de protéines). De formule cytologique mixte, ils sont d'abondance variée, isolés ou associés à des lésions parenchymateuses sous-jacentes.

C - POUR CONCLURE

On peut donc être amené à soupçonner une infection à mycoplasme devant une pleurésie à formule cytologique mixte, à fortiori s'il existe une hyperleucocytose modérée. L'isolement du mycoplasme à partir d'un prélèvement pharyngé, à lui seul, ne prouve pas la signification étiopathogénique que permettent d'affirmer la séroconversion et l'efficacité des cyclines et des macrolides à condition que l'on ait éliminé une affection bactérienne. La réaction de fixation du complément peut être mise en défaut, : au moindre doute, il faudra pratiquer un test d'immunofluorescence ou d'inhibition métabolique. Il ne faudra pas attendre les résultats trop tardifs de la sérologie pour instituer un traitement d'épreuve de cette pleurésie souvent spontanément traînante.

CONCLUSIONS

Nous avons fait une enquête sur la fréquence de l'étiologie virale des pneumopathies aiguës de l'enfant.

152 enfants ont fait l'objet de Novembre 1967 à Mai 1970 d'une enquête sérologique virale. 134 étaient porteurs d'une affection aiguë respiratoire dont le tableau clinique évoquait une pneumopathie virale, 18 porteurs soit d'une pneumopathie d'allure bactérienne ou d'une affection extra-respiratoire, 102 malades étaient âgés de moins de un an.

Nous avons exploré les principaux virus respiratoires et inconstamment les "Bedsonia" et les mycoplasmes. Les 2 sérums ont été prélevés à 10 jours d'intervalle. La méthode utilisée a été la réaction de fixation du complément par microtechnique.

Nous avons noté parmi ces 134 malades 28 séroconversions isolées et 2 séroconversions multiples (une double et une triple). Aucune n'a pu être observée parmi nos 18 malades atteints d'une pneumopathie d'allure bactérienne, ou d'une affection extra-respiratoire.

C'est aux mois de Décembre et de Janvier que nous avons observé le plus de séroconversions.

Nous avons constaté que le virus respiratoire syncitial était le plus fréquemment rencontré (11 séroconversions et une diminution du taux des anticorps de plus de 4 dilutions). On note parmi nos observations un cas de grande détresse respiratoire ayant nécessité la mise en oeuvre de techniques de réanimation respiratoire. Nous avons pu vérifier que l'incidence de ce virus décroissait en fonction de l'âge (seulement 2 cas sont survenus chez des enfants de plus de 2 ans).

Viennent ensuite par ordre de fréquence décroissante les myxovirus parainfluenzae (3 cas pour le type n° 1, 1 cas pour le type n° 2, 4 cas pour le type n° 3, une double séroconversion pour les types n° 2 et 3 et une séroconversion associée pour le type n° 3 et un adénovirus), les adénovirus (5 cas dont une forme grave), les myxovirus influenzae (5 cas dont 1 était associé à notre infection à mycoplasme) et enfin le mycoplasme (un cas, comportant une pleurésie dont la fréquence semble plus grande que le nombre de publications à ce sujet ne le laisserait prévoir).

Nous n'avons constaté aucune séroconversion pour Influenza B et Bedsonia.

Nous avons constaté que le tableau clinique dépend certes pour une part de l'agent causal, mais aussi pour une grande part de l'âge de survenue de la maladie : les nourrissons présentent plus volontiers une atteinte bronchiolaire l'enfant plus grand un tableau de "pneumopathie" et peut-être, si le virus respiratoire syncitial est responsable la plupart du temps de bronchiolites, cela tient-il à son âge de prédilection.

Nous avons observé relativement souvent une atteinte pleurale et des opacités radiologiques systématisées.

La numération globulaire et la formule leucocytaire n'interviennent que pour une faible part dans l'orientation du diagnostic étiologique.

Notre faible pourcentage de séroconversion semble pouvoir être expliqué par plusieurs facteurs :

1.- Le caractère tardif du premier prélèvement, les enfants n'étant hospitalisés qu'au bout de plusieurs jours d'évolution

2.- La faible réponse immunitaire des jeunes nourrissons, nous n'avons en effet observé aucune séroconversion au-dessous de l'âge de 3 mois et très peu de 3 mois à 6 mois. Certes, si l'on commence la réaction à de très faibles dilutions et si l'on prend soin de pratiquer 3 prélèvements au lieu de 2 (le dernier étant effectué 4 à 6 semaines après le premier) on améliore légèrement les résultats Cependant, à cet âge de la vie, seul l'isolement par inoculation directe aux

milieux de culture appropriés peut permettre un moyen sûr de diagnostic.

3.- La sensibilité de la réaction de fixation du complément insuffisante au cours du Ier ou du 2è semestre de la vie et pour le diagnostic de certains germes, tel de mycoplasme.

4.- Le nombre obligatoirement limité des antigènes testés.

Quelques unes de nos observations comportant une atteinte bactérienne concomitante ou plusieurs agents viraux simultanés : les infections multiples sont fréquentes et constituent un facteur probable de sévérité du tableau clinique.

TABLEAU N° 1

SEROPOSITIVITES SELON LES AGES ET LES ANTIGENES EXPLORES - TAUX OBSERVES

		PAIRES de serums explorées	Séronégativité	Séropositivité	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
IA	< 3 mois	24	22	2	1	1					
	3 à 6 mois	35	33	2		1				1	
	6 à 12 mois	39	34	5	2	3					
	1 à 2 ans	15	15	0							
	2 à 5 ans	21	16	5	1	3	1				
	> à 5 ans	16	6	10	3	3	1	1		2	
	TOTAL	150	126	24	7	11	2	1		3	
IB	< 3 mois	24	24	0							
	3 à 6 mois	36	36	0							
	6 à 12 mois	39	39	0							
	1 à 2 ans	14	13	1		1					
	2 à 5 ans	21	20	1	1						
	> 5 ans	15	14	1		1					
	TOTAL	149	146	3	1	2					
PI	< 3 mois	24	24	0							
	3 à 6 mois	36	36	0							
	6 à 12 mois	39	38	1			1				
	1 à 2 ans	15	12	3		2		1			
	2 à 5 ans	21	14	7	1	3	1	1	1		
	> 5 ans	15	12	3	1			1		1	
	TOTAL	150	136	14	2	5	2	3	1	1	
PII	< 3 mois	24	23	1				1			
	3 à 6 mois	36	35	1				1			
	6 à 12 mois	39	36	3		1		1	1		
	1 à 2 ans	15	15	0							
	2 à 5 ans	19	17	2		1			1		
	> 5 ans	14	13	1	1						
	TOTAL	147	139	8	1	2		3	2		
PIII	< 3 mois	24	24	0							
	3 à 6 mois	36	29	7	1	1	2	2	1		
	6 à 12 mois	33	27	6		1	1	2	2		
	1 à 2 ans	15	12	3			2		1		
	2 à 5 ans	17	11	6		1	2		3		
	> 5 ans	12	6	6		2	1		3		
	TOTAL	137	109	28	1	5	8	4	10		
AD (7)	< 3 mois	24	22	2		1			1		
	3 à 6 mois	36	34	2		1		1	1		
	6 à 12 mois	39	31	8	1	3			4		
	1 à 2 ans	15	11	4	1	1	1				1
	2 à 5 ans	21	16	5		2	1		2		
	> 5 ans	15	13	2			2				
	TOTAL	150	127	23	2	8	4	1	7		1
RSV	< 3 mois	24	23	1			1				
	3 à 6 mois	36	32	4	1	1		1	1		
	6 à 12 mois	39	33	6		1	5				
	1 à 2 ans	16	11	5		1		2	2		
	2 à 5 ans	21	12	9	1	1	2	2	3		
	> 5 ans	15	12	3		1	1		1		
	TOTAL	151	123	28	2	5	9	5	7		

7 paires de sérums ont été explorées pour le coxsackie A21 - 53 pour le mycoplasme pour l'ornithose et la psittacose -90 pour l'adénovirus (18) - on a seulement noté 52 séropositivités(1/8)pour le mycoplasme(enfants > 5 ans)et 1 séropositivité(1/4) pour adénovirus 18 (enfant < 3 mois).

TABLEAU N° II - EVOLUTION DES TAUX SEROLOGIQUES DE NOS SEROCONVERSIONS

	Antigène	Taux 1er prélev.	Taux 2è prélev.	Taux 3è prélev.	Taux 4è prélev.	A
DA... Sandra	IA	< 1/2	1/4			
TU... Patricia	IA	< 1/2	1/8			
TO... Christine	IA	< 1/4	1/128			
TU... Roland	IA	1/32	1/128			
TU... Thierry	PI	< 1/4	1/64			
CI... Monique	PI	< 1/4	1/128			
DE... Thierry	PI	< 1/4	1/32			
DA... Abdel Hafid	PII	< 1/4	1/64			
MI... Samia	PIII	1/4	1/32			
ME... Kamel	PIII	< 1/4	1/8			
CA... Florence	PIII	< 1/2	1/4			
PA... Eric	PIII	< 1/4	1/32			
BE... Edouard	AD(7)	1/4	1/64			
BR... Nathalie	AD(7)	1/4	1/64			
MA... Nathalie	AD(7)	< 1/4	1/64	1/64		
MO... Louisa	AD(7)	1/64	1/256			
YA... Ali	RSV	< 1/64	1/4	1/16		
GE... Christian	RSV	< 1/4	1/16	< 1/4		
SE... Malika	RSV	1/4	1/64			
BE... Molusen	RSV	1/4	1/16			
LE... William	RSV	< 1/2	1/4			
CA... Pierre	RSV	1/4	1/64			
DA... Joaquim	RSV	< 1/4	1/32			
HA... Akim	RSV	< 1/4	1/16			
LA... Elisabeth	RSV	< 1/4	1/16			
ZO...	RSV	< 1/4	1/8			
SI...	RSV	< 1/4	1/32			
LE... J.Paul	AD(7)	1/4	1/64			
	PIII	1/4	1/64			
VE...	RSV	1/64	1/64	< 1/4	< 1/4	
	IA,PII,PIII	< 1/4	< 1/4	1/8	1/8	
SE...	MP	0	0	1/32		Inhibit. métabol. Isolément (+)
	IA	1/64	1/64	1/128	1/16	

TABLEAU N° III - SEROPOSITIVITES ET SEROCONVERSIONS SELON L'AGE pour le virus respiratoire syncitial

AGE	Présence d'anticorps		séroconversions	
	Chiffres	%	Chiffres	%
<3 mois	1/24	4 %	0/24	0 %
3-6 mois	4/36	11%	3/36	8 %
6-12mois	6/39	15 %	5/39	12 %
1-2 ans	5/16	31 %	2/16	12,5 %
2-5 ans	9/21	43 %	1/21	5 %
>5 ans	3/15	20 %	1/15	6,6 %
TOTAL	20/152	17,8 %	12/152	7,8 %*

NB - . Les tableaux comportent un cas de très forte suspicion de virose à RSV, mais sans certitude.

Les chiffres sont exprimés en pourcentage pour être plus parlants. Mais, vu le caractère restreint de notre enquête, il ne faut pas leur accorder une valeur statistique absolue.

---

* 12/134 suspicions d'affection aiguës respiratoires d'origine virale soit = 8,5%.

TABLEAU N° IV - REPARTITION SELON LES ANTIGENES DES MALADES PRESENTANT UN TAUX D'ANTICORPS SUPERIEUR A 1/64 A L'EXCEPTION DE CEUX AYANT PRESENTE UNE ASCENSION DU TAUX DES ANTICORPS.

Nombre global	14
Influenzae A	1
Influenzae B	0
Parainfluenzae 1 seul	0
Parainfluenzae 2 seul	0
Parainfluenzae 3 seul	7
Adénovirus 7	2
Adénovirus 18	0
RSV	3
Mycoplasme	0
Parainfluenzae 2 + 3	1

TABLEAU N° V - RESULTATS DE NOTRE ENQUETE VIROLOGIQUE DE DECEMBRE 1969 A MAI 1970 = 67 PAIRES DE SERUMS.

Nombre d'enfants séropositifs (parmi lesquels 9 séroconversions)	42
Séropositivités vis-à-vis d'un seul antigène	26
Séropositivités simulatnées multiples	16
Enfants présentant une séropositivité égale ou supérieure à 1/64 pour au moins 1 antigène) en dehors des séroconversions	8
Séropositivités pour Influenza A	18
Séropositivités pour Influenza B	2
Séropositivités pour 1 ou plusieurs parainfluenzae	19
Séropositivités pour PI	3
Séropositivités pour PII	6
Séropositivités pour PIII	15
Séropositivités pour RSV	12
Séropositivités pour adénovirus	9
Séropositivités pour mycoplasma pneumoniae	1
Séropositivités simultanées pour PI + PII	0
Séropositivités simultanées pour PII + PIII	4
Séropositivités simultanées pour PIII + RSV	2
Séropositivités simultanées pour PII + PIII + RSV	1
Séropositivités simultanées pour PI + PII + PIII + RSV	1

TABLEAU N° VII - CLASSIFICATION DES MALADES SUSPECTS D'ETIOLOGIE VIRALE SELON LES GRANDS SYNDROMES CLINIQUES

	30 malades avec ascendion des anticorps		104 malades sans ascendion des anticorps		134 malades globalement	
Syndrome grippal	0	0%	3	≃ 3%	3	2%
Atteinte des voies aériennes supérieures	3	10%	10	≃ 10%	13	10%
Bronchite	2	6,5%	12	≃ 12%	14	10%
Bronchiolite	4	13%	21°	≃ 21%	25	18%
Pneumopathie (bronchoalvéolite)	9	30%	37	≃ 37%	46	34%
Broncholite + Pneumopathie	12*	40%	21 □	≃ 21%	33	26%

* dont 1 laryngite } soit 4 laryngites (3%)
° dont 1 laryngite } dont 1 avec ascension
\+ dont 2 laryngites) des anticorps

TABLEAU N° VI - ENQUETE SEROLOGIQUE GLOBALE

	Nombre	%
Nombre de malades explorés sur le plan virologique	152	
Nombre de malades séropositifs pour au moins un antigène	84	≃ 56 %
Nombre de malades présentant une séroconversion	30	19,7%
Nombre de malades séropositifs à l'exception de ceux ayant présenté une séroconversion	54	35,5%
Nombre de malades présentant un taux d'anticorps ⩾ 1/64 vis-à-vis d'au moins un antigène à l'exception de ceux ayant présenté une séroconversion	14	9,2%

TABLEAU N° VIII - CLASSIFICATION CLINIQUE EN FONCTION DU VIRUS DE NOS SERO-CONVERSIONS.

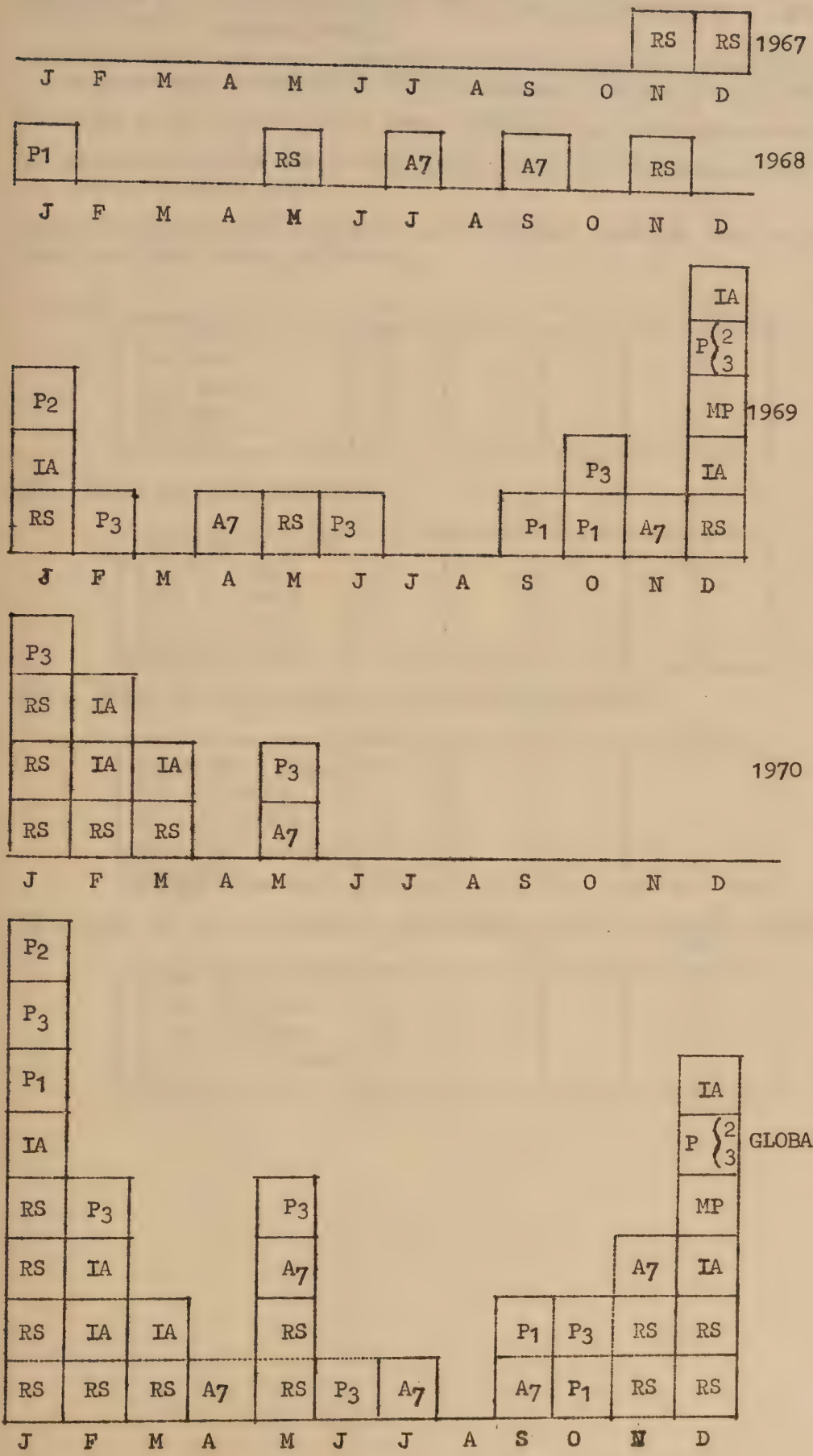
	VAS	Laryngite	Bronchite	Bronchiolite	Pneumopathie (broncho-alvéolite)	Bronchiolite + Pneumopathie	Affections surajoutées concomittentes
PI					+		
PI					+		
PI ○					+		Glomérulo-néphrite
PII ○□	+				(+)□		Pneumopathie à moraxelle
PIII			+				
PIII		+				+	
PIII				+			
PIII						+	
PIII+AD ○					+		
AD ×			+				
AD						+	
AD				+			
AD				+			
MP ○					+		
RSV						+	
RSV ○					+		
RSV					+		
RSV						+	
RSV				+			
RSV	+						
RSV						+	
RSV						+	
RSV						+	
RSV						+	
RSV						+	
RSV						+	
IA	+						RAA
IA						+	
IA						+	
IA					+		

× adénovirus graves

○ pleurésie associée

□ ces signes sont très probablement secondaires à la pneumopathie à Moraxelle.

TABLEAU N° IX



Répartition temporelle selon les virus de nos malades ayant présenté une séro-conversion.

TABLEAU N° X - CARACTERISTIQUES CLINIQUES, RADIOLOGIQUES et BIOLOGIQUES DE NOS OBSERVATIONS.

1.- Dans la Iè colonne figurent les malades suspects d'affection virale mais n'ayant pas présenté de séroconversion (104 au total). (S-)

2.- Dans la 2è colonne ceux ayant présenté une séroconversion (30 au total) (S+)

3.- Dans la 3è ceux suspects d'avoir présenté une pneumopathie bactérienne (10 au total). (PB)

Nous n'avons pas fait figurer les 8 malades explorés sur le plan virologique pour une toute autre affection.

I - AGE

	S-	S+	PB
< 3 mois	25		
3-6 mois	30	7	1
6-12 mois	27	11	1
1-5 ans	15	9	7
> 5 ans	7	3	1

II - DUREE D'HOSPITALISATION

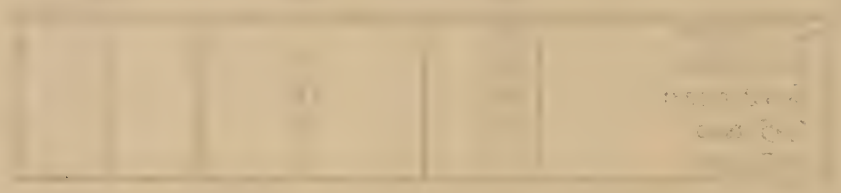
	S-	S+	PB
moins de 5 jours	2		
6 à 10 jours	28	5	1
11 à 15 jours	43	13	4
16 à 30 jours	30	11	3
plus d'un mois	3	1	2

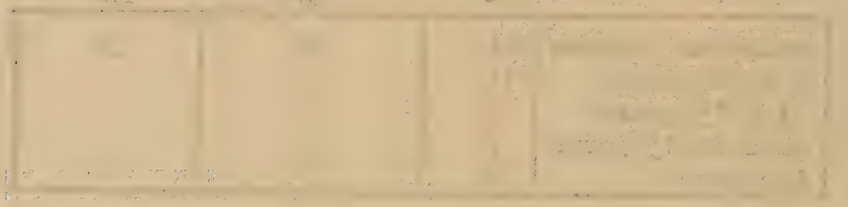
III - DUREE DE LA MALADIE AVANT L'HOSPITALISATION

	S-	S+	PB
moins de 5 jours	81	22	9
6 à 10 jours	13	5	
11 à 15 jours	3	1	
plus de 15 jours	2	1	
inconnue	4	1	1

IV - DATE DU Ier PRELEVEMENT SEROLOGIQUE APRES LE DEBUT CLINIQUE

	S-	S+	PB
moins de 3 jours	28	4	3
4è au 6è jour	39	9	3
7è au 10è jour	26	9	3
plus de 10 jours	8	7	
inconnue	4	1	1





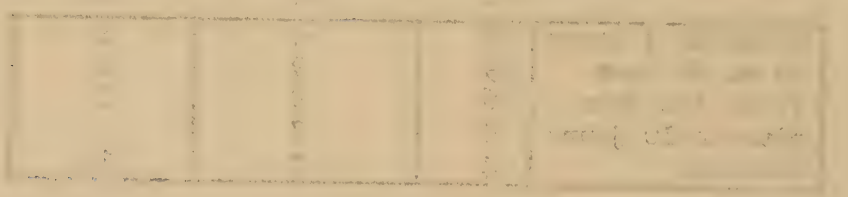


TABLEAU N° X (suite)

V - ANTECEDENTS

	S-	S+	PB
Pneumopathie	24	4	3
Rachitisme	9	5	
Asthme	1		
Eczéma	2		
Prématurité	8	2	
Hypochromie	59	16	5
Dysmaturité	2		
Staphylococcie PP	1		
Troubles de déglutition	1		
Membranes hyalines	1		
Mongolisme	1		

VI - TEMPERATURE

		S-	S+	PB
Absence		17	2	1
Maximum	37 à 38	27	3	
	38°1à 40	26	6	2
	39°1à 40	32	14	2
	40°1à 41	1	4	5
	plus de 41	1	1	
Durée	moins de 6j	53	15	8
	6 à 10 j	19	7	1
	11 à 15 j	2	2	
	plus de 15j	2	4	
Plateaux typiques				1
Oscillante nette		2	3	
Chute	brutale	3	4	3
	Lysis	5	2	
Rechute	légère	13	2	3
	sévère	1	1	
Hypothermie		1		
Fusions nettes				1

TABLEAU N° X (suite)

VII - CLINIQUE (en dehors des signes respiratoires)

	S-	S+	PB
Rhinopharyngite	77	27	8
Toux banale	83	23	5
Toux rauque	1		1
Quintes	1		
Polypnée	55	16	3
Dyspnée inspiratoire	3	2	
Dyspnée expiratoire	18	7	1
Tirage	37	14	2
Cornage	2	2	
Laryngite	3	2	
Wheezing	3		
Cyanose	23	2	2
Battements des ailes du nez	18	7	1
Douleur thoracique	2	1	1
Grande détresse respirat.		1	
Otite unilatérale	22	8	1
Otite bilatérale	20	8	2
Otite congestive	31	13	2
Otite purulente	16	2	
Otite paracenthèse	14	3	
Conjonctivite	4	1	
Signes buccaux purpura	2	1	
Signes buccaux aphtes			1
Signes autres gingivite		1	
Herpès			1
Epistaxis	1		
Mousse aux lèvres	11	2	
Apnée	2		
Bradypnée inspiratoire	1		
Herpangine	1		
Sinusite	1		

	S-	S+	PB
Syndrome hémorragique	1	1	
Convulsions	6	4	
Coma		1	1(±)
Syndrome méningé clinique	4	2	1
Syndrome méningé biologique	1		
Adénomégalie (cervicales	8	5	
Adénomégalie axillaires	4		
Adénomégalie inguinales	5		
Ptose hépatique	23	11	3
Hépatomégalie	2	2	
Splénomégalie nette		2	
Splénomégalie (ptosée)	8	3	1
éruptions	11	4	
Insuffisance cardiaque			
Perte de poids	19	7	
Diarrhée copro (+)	12	3	
Diarrhée copro (-)	25	3	2
Vomissements	27	8	3
Hypotonie	4		
Hypertonie	1		
Ballonnement abdominal	3	1	
Constipation		1	
Douleurs abdominales	2	2	1

TABLEAU N° X (suite)

VIII - SIGNES PULMONAIRES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES

signes physiques	S-	S+	PB
Symptomatologie unilatérale	7	2	2
Diffuse bilatérale d'emblée	73	19	5
Diffuse bilatérale succes.	6	3	
Diminution du murmure vasc.	3	6	3
Matité	3	6	2
Hypersonorité	3	1	1
Râles Ronflants	50	13	5
Râles sibilants	42	20	2
Râles sous-crépitants	53	15	5
Souffles		2	
Frottements	1	1	
Foyer clinique	1		1
Syndrome pleural net		4	

Signes radiologiques	S-	S+	PB
Accentuation de la trame	64	20	3
Emphysèmes bases	36	11	1
Emphysèmes rétrosternal	23	9	
Opacités systématisées	9	7	6
Opacités non systématisées	27	11	3
Intumescence hilaire	21	7	
Opacités parahilaires	54	20	2
Syndrome pleural	2	6	1
Ligne scissurale	3	1	
Adénopathies hilaires (profil)	1	2	
Radio normale	7	1	
Ponction pleurale +		2	

IX - SIGNES BIOLOGIQUES

	S-	S+	PB
Leucocytose moins de 4000	0	0	0
Leucocytose 4 à 8000	25	6	0
Leucocytose 8 à 12000	43	13	0
Leucocytose 12 à 20000	32	17	7
Leucocytose Plus de 20000	2	1	3
Lymphocytose Moins de 20%	6	3	7
Lymphocytose 21 à 40%	24	11	3
Lymphocytose 41 à 60%	40	9	0
Lymphocytose 61 à 80%	29	4	0
Lymphocytose Plus de 80%	4	3	0
Monocytose Moins de 6%	46	17	7
Monocytose 6 à 10%	39	10	1
Monocytose 11 à 15%	9	3	0
Monocytose 16 à 20%	2	0	0
Monocytose Plus de 20%	0	0	0

	S-	S+	PB
Formes jeunes	8	0	2
Cellules hyperbasophiles(- 5%)	10	4	1
Plasmocyto 1 à 5%	19	8	1
Plasmocyto Plus de 5%	0	1	0
Eosinophile supérieure à 5%	4	0	0
Plaquettes moins 100 000			
Plaquettes 100 à 200 000		1	
Plaquettes plus de 200 000	3	2	
V.S. inférieure à 6			
V.S. 6 à 20	13	3	2
V.S. 21 à 30	2	1	
V.S. 31 à 40	3	2	1
V.S. 41 à 50	2		
V.S. supérieure à 50	1	4	1
Perturbation de la crex.		1	

X - TRAITEMENT

	S-	S+	PB
02	16	4	1
Aérosols	12	3	
Antibiothérapie	93	30	10
Diurétiques	5	1	
Tonicardiaques	10	2	
Corticoïdes	22	7	2
Perfusions	24	5	2
Bronchodilatateurs	13	7	1

TABLEAU N° XI - CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE NOS 4 OBSERVATIONS DE MALADES AYANT PRESENTE UNE SEROCONVERSION POUR PIII

PARAINFLUENZAE N° 3		MI... Samia	MI... Kamel	CA... Florence	PA... Eric
FIEVRE	durée	2 j	2 j	0 j	2 j
	Max.	39°	38°3		40°3
TOUX		+	+	+	++
DYSPNEE		+	+	+ (inspiratoire)	+ (inspirat.)
TIRAGE		0	+	++	±
CORNAGE		0	0	+	0
RHINOPHARYNGITE		+	0	+	+
LARYNGITE		0	0	+	0
OTITE CONGESTIVE		0	0	0	+
AUSCULTATION	RONCHUS	+	+	+	+
	CREPITANTS	0	0	0	+
	SIBILANTS	0	+	+	+
RADIOGRAPHIES	TRAME accentuée	+	+	+	+
	EMPHYSEME	0	0	0	0
	HILAIRE + PARAHILAIRE	+	+	+	+
	OP. SYSTEMATISEE	0	0	0	0
	OP. non SYSTEMATISEES	0	0	+	0
EXANTHEME		+	+	0	0
SYNDROME MENINGE		0	0	0	OW
BILAN TOTAL		BRONCHITE	BRONCHIO-LITE	BRONCHIOLITE + PNEUMOPATHIE + LARYNGITE	BRONCHIOLITE + PNEUMOPATHIE

TABLEAU N° XII - CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE NOS 12 OBSERVATION DE RSV

	YA. Ali	GE. Christian	SE. Malika	BE. Mohsen	LE. William	CA. Pierre	DA. Joaquim	MA. Aguim	LA. Elisabeth	ZO. Sabine	SI. Philippe	VE. Sylvie
AGE	6 m	2A	6A	11m	4m	23m	15m	6m 1/2	9m	5m 1/2	9m 1/2	5m
TEMP. Max.	39°4	40°	38°6	40°	38°	40°	39°	/	39°4	40°	40°2	39°2
Jours	8	15	4	8	?	5	11		5	4	4	3
TOUX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TIRAGE							+	+	+		+	+
MOUSSE (lèvres)										+		+
CYANOSE										+		+
BAT. AILES NEZ				+				+		+	+	+
POLYPNEE			+	+	+		+	+	+	+	+	+
DYSP. INSP.												+
DYSP. EXP.					+					+	+	+
RHINOPHAR.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
LARYNGITE												
OTITE CONG.		+		+		+		+		+		
OTITE PURUL.								+			+	
R. BRONCHIQUE			+		+						+	
R. SIBILANTS	+			+	+		+	+	+	+	+	+
R. S/CREPITANT	+			+			+	+		+	+	+
M. VESICUL.				+			+			+		
S. PLEURAUX CL												
ACC TRAIE	+		+	+			+	+	+	+	+	+
OPAC. HILAIRES et PARAHIL.	+			+	+		+	+	+	+	+	+
EMPHYSEME	+				+		+	+		+	+	+
OPAC. N. SYST.			+				+					+
OPAC. SYSTEM.		+		+				+	+			+
S. PLEURAUX Rx		+										
CONVULSIONS							+	+			+	
VOMISSEMENTS	+			+	+					+		
EXANTHEME												
PTOSE HEPAT.				+				+	+	+		+
ADENOPATHIES			+				+					
DIARRHEE	+			+								
REANIMATION												+

TABLEAU N° XIII - ANTECEDENTS ET BIOLOGIE DE NOS MALADES AYANT PRESENTE UNE SEROCONVERSION POUR LE RSV

NOMS	AGES	Rachitisme	Hémoglobine inférieure à 10g/l	leucocytose (mm3)	% de polynucléaires neutrophiles	% de lymphocytes	% de monocytes	V.S.	Cause éventuelle dans la génèse d'une polynucléose neutrophile
LE...	4 mois			8200	20	68	10		
VE...	5 mois ½		+	11400	32	61	7		séjour en réanimation (intubation)
ZO...	5 mois ½		+	9200	68	27	5		
YA...	6 mois	+	+	10500	53	34	11		
HA...	6 mois ½			10700	8	85	3	13-34	otite purulente + deshydratation
LA...	9 mois			17000	39	56	4		
SI...	9 mois ½		+	19200	54	40	6	37-70	otite purulente
BE...	11 mois	+	+	9500	46	47	6		
DA...	15 mois	+	+	18000	72	26	2		infection urinaire à Klebsiolles
CA...	23 mois			8600	31	61	8		
GE...	2 ans		+	9700	57	32	9	75-108	
SE...	6 ans			10600	35	55	6	10-26	

TABLEAU XIV - CARACTERISTIQUE DES EPANCHEMENTS PLEURAUX DES AFFECTIONS A MYCOPLASME

MODE DE DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE	CYTOLOGIE	TAUX DES PROTEINES	COTE ET ABONDANCE de L'EPANCHEMENT	ATTEINTE PARENCHYMATEUSE RADIOLOGIQUE ASSOCIEE.	
Séroconversion Fixation du complément	3250 éléments/mm3 57% de polynucl. 43% de lymphoc.	46 g/l	gauche très abondant	0	LYON
Séroconversion fixation du complément	cellules mononucléés	?	Droit peu abondant	+ (lobe moyen droit)	LYON
Diminution du taux des anticorps fixant le complément (diagnostic probable)	Ponction blanche		gauche peu abondant	+ (lobe inférieur gauche)	LYON
"	Hémorragique comportant polynucléaires et lymphocytes	35 g/l	gauche peu abondant	0	LYON
"	Hémorragique 70% de polynucléaires neutrophiles. Quelques lymphocytes et histiocytes	54 g/l	droit moyennement abondant	0	LYON
Séroconversion test d'inhibition métabolique	62% de polynucléaires neutrophiles. 32% de lymphocytes 6% de cellules	54 g/l	gauche moyennement abondant	? (mais atteinte peu probable)	Notre observation BICETRE

Vu, le Président de Thèse :

Professeur

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur ROSSIER

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - ANDREWES C., BANG F.B., CHANOCK R.M., ZLIDANOV V.M.
Parainfluenzae virus 1-2-3. Suggested names for recently isolated myxovirus.
Virology 8 : 129 - I959.

2 - BALASSANIAN N., ROBBINS F.C.
Mycoplasma pneumoniae infections in familias
New England J. Med. I967 277 719-725.

3 - BEDSON S., WESTERN G., et SIMPSON S.
Observation on the aetiology of psittacosis
Lancet 1 : 235 I930

4 - BEEM M., WRIGHT F.H., FASAN D.M., EGERER R., AELINE M.
Observation on the etiology of acute bronchiolitis in infants
J. Ped. 61 : 864, I962.

5 - BEEM M. WRIGHT F.H., HAIRE D., EGERER R., et AELINE M.
Association of the chimpanzee coryza agent with acute respiratory disease in children.
New England J. Med. 263 : 523, I960.

6 - BERGLUND B.
Studies on respiratory syncitial virus.
Acta Paed. Scand. Supplt.I76 , I967.

7 - BLOOM H.H., JOHNSSON K.M., JACOBSEN R., et CHANOCK R.M.
Recovery of parainfluenzae virus from adults upper respiratory illness
Amer. J. Hyg. 74 : 50, I96I.

8 - BOSSHARD S.
Valeur de la réaction de fixation du complément pour la détection des infections à mycoplasma pneumoniae (diagnostic et enquête immunologique).
Thèse de Doctorat en Médecine Lyon I968.

9 - BRICOUT F., REGNARD J., HURAUX J.M.
Enquête sérologique concernant des infections respiratoires apparemment virales.
PHAC I n° 3 et 4 p.56 I969.

10 - CARAVANO R.
Les mycoplasmes humains. Relations avec les bactéries et les virus. Rôle éventuel en pathologie.
Ann. Pediatr. I966, 13 : 333-338.

11 - CARCASSONE
La maladie grippale
PHAC I n° 3 et 4 p. 26

12 - CATEIGNE
Epidémiologie de la grippe humaine.
PHAC I n° 3 et 4 p. 23.

13 - CHANOCK R.M. , BELL J.A. et PARROTT R.H.
Natural history of parainfluenzae infections
Pespectives in Virology I96I 2 126-139.

14 - CHANOCK R.M., DIENES L., EATON M., EDWARD D., FREUNDT E., HAYFLICK L., HERS J., JENSEN K., LIU C., MARMION B., MORTON H., MUFSON M., SMITH P., SOMERSON M. et TAYLOR-ROBINSON D.
Mycoplasma pneumoniae : proposed nomenclature for atypical pneumonia organism. (Eaton Agent)
Science I40 : 662 I963.

15 - CHANOCK R.M., FINBERG L.
Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzae coryza agent (CCA)
Edpidemiologic aspect of infection in infants and young children
Amer. J. Hyg. 66:291 I957.

16 - CHANOCK R.M., MUFSON M.A., BLOOM H.H., JAMES W.D., FOX H.H., KINGSTON J.R.
Eaton agent pneumonia
J.A.M.A. I96I : 175 p. 213.

17 - CHANOCK R.M., PARROTT R.H., VARGOSKO A.J., KAPIKIAN A.Z., KNIGHT V. and JOHNSSON K.M.
IV Respiratory syncitial virus
Amer. J. Publi Health 52 : 9I8 I962.

18 - CHANOCK R.M., PARROTT R.H.
Acute respiratory disease in infancy and childhood present understanding and prospects for prevention
Pediatrics 36 : 21 I965.

19 - CHANY C., et COOK M.K.
Sur un facteur induit par le virus entraînant la formation de syncitium en culture cellulaire.
Ann. Inst. Pasteur I960, 98 : 920-924.

20 - CHANY C., ROBBE FOSSAT F., COUVREUR J.
Enquête sérologique sur le rôle épidémiologique du virus respiratoire nouvellement reconnu : souche EA 102 ou myxovirus parainfluenzae de type 3
Bull. Acad. Nat. Med. 1959, 143, 108-110.

21 - CLYDE W.A., FLOYD W.D.
Mycoplasma infections in childhood
Pediatrics 1967 40 669-684.

22 - COATES H.V. and CHANOCK R.M.
Clinical significiance of respiratory syncitial virus
Postgrad Med. 35 : 460, 1964.

23 - CORPS J.C., ALLEN V.D., SUELTMA N.N.S., EVANS A.S.
A community outbreak of mycoplasma pneumoniae
J.A.M.A. 1968, 123-128.

24 - COUVREUR J.
Les infections à adénovirus.
G.M. de France tome 76 n° 10 2023-2028 1969.

25 - DECANCQ H.G. et LEE F.A.
Mycoplasma pneumoniae. Massive pulmonary involvement and pleural effusion
J. Amer. Med. Ass. 1965, 194, 1010-1011.

26 - DELPY
Le diagnostic sérologique de la grippe.
PHAC I n° 3 et 4 p. 73 à 84 (1969.

27 - DINTER L., EKELUND H., LAURELL G., LINDBORN G., LOFSTROM G., PHILIPSON L. and WESSLENT
Aetiology of respiratory tract infections in military personnel II : Bacteriological findings.
Acta Path. Microbial. Scand. 53 : 383, 1961.
The aetiology of respiratory disease in military recruitsIII : correlation between clinical findings and association of virus and bacteria in infection
Acta Path. Microbiol. Scand. 54 : 449, 1962.

28 - EATON M.D., MEIKLEJOHN G. et VAN HERICK W.
Studies on the etiology of primary atypical pneumonia : a filterable agent transmissible to cotton rates, hamsters and chicks embryos.
J. Exp. Med. 79 : 649, 1944.

29 - ENDERS J.F., BELL J.A., DINGLE J.H., FRANCIS T., HILLEMAN M.R.R., HUEBNER R.J., et PAYNE A.
Proposal of the term "adenovirus" as the group name for the newly recognized respiratory tract viruses (AD-RI-APC-ARD agents).
Science 124 : 119 1956.

30 - ENDERS J.F., WELLER T.H., et ROBBINS F.C.
Cultivation of lansing strain of poliomyelitis virus incultures of various human embryonic tissues.
Science I09 : 85, I949.

31 - FABIYI A., LIEF F.S. et MENLE W.
Antigenic analysis of influenzae virus by complement fixation II. The production of antisera to strain specific V antigens in guinea-pigs.
J. Immunology 81 (6) 467-77 I958.

32 - FAUCONNIER B., THIBON H., CATEIGNE G.
Existence du virus grippal type D (Sendaï) en France
Sem. des Hôp. de Paris I959 35 : 1023-1024.

33 - FEIZI T., MAC LEAN H., SOMMERVILLE R.G., SELWYN J.G.
Studies on an epidemic of respiratory disease caused by mycoplasma pneumoniae
British Medical Journal I967, I, 457-460.

34 - FIELD C.M.B., CONOLLY J.H., MURTAG H.G., SLATTERY C.M. and TURKINGTON E.E.
Antibiotic treatment of epidemic bronchiolitis : a double blind trial
Brit. Med. J. 1 : 83 I966.

35 - FINLAND M., ORY E.M., MEADS M. and BRANES M.W.
Influenza and pneumonia : serologic studies during and after an outbreak of influenza B.
J. Lab. Clin. Med. 33 : 32, I948.

36 - FORBES J.A., BENNETT N., Mck. and GRAY N.J.
Epidemic bronchiolitis caused by respiratory syncitial virus : clinicals aspects.
Med. J. Aust. 2 : 933 I96I.

37 - FOY H.M., KENNY G.E., KOLER J.
Mycoplasma pneumoniae "in stevens-johnson syndrom"
Lancet I966, 2, 550-551.

38 - FRANSEN H.
Clinical and laboratory studies on the role of viruses bacteria, mycoplasma pneumoniae and bedsonia in acute respiratory illness.
Scand. J. of Inf. Dis. Suppl. I I970.

39 - GARDNER P.S.
Virus infections and respiratory diseases of childhood.
Arch. Dis. Child. 43 : 629, I968.

40 - GERBEAUX J., HABIB R.
Pneumonies à adénovirus
Rev. de la Tub. I963, 27, 736-743.

41 - GERNEZ-RIEUX C., BRETON A., SAMAILLE J., LELONG M.
Serological survey on the incidence of myxovirus parainfluenzae in the course of resporatory infections in childhood.
Helv. Paediat. Acta I962, 17, I97-206.

42 - GERNEZ-RIEUX C., BRETON A., VOISIN C.
Serological survey of the incidence of viral infections in acute respiratory diseases in children.
Lille Med. 1963, 8, 120-122.

43 - GERNEZ-RIEUX C., BRETON A., SAMAILLE J.
Investigations on the frequency of viral infections in acute respiratory disease.

44 - GOOR M., FARRIAUX J.P., WATTR P.
L'infection à mycoplasma pneumoniae en milieu pédiatrique.
Rev. de Pédiat. T.VI n° 3 149 (Mars 1970).

45 - HAMPARIAN V.V., KETLER A., HILLEMAN M.R., REILLY C.M., MAC CELLAND L., CORNFELD D., and STOKES J. Jr
Studies of respiratory illness caused by respiratory syncitial virus 1 : Laboratory findings in 109 cases.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106, 717, 1961.

46 - HAYFLICK L.
The mycoplasmatales and the L.Phase of bacteria
North Holland Publishing Company Amsterdan 1969

47 - HEFFRON R.
Pneumonia
The commonwealth find New York 1939.

48 - HENLE W., LIEF F.S., and FARIYI A.
Strain specific complement fixation test in antigenic analysis and serodiagnosis of influenzae
Lancet I : 818-20, 1958.

49 - HENLE W. and LIEF F.S.
Antigenic analysis of influenza virus by complement fixation IV. Strain specific V antigens in the serodiagnosis of influenzae
J. of Immunol. 84 : 491-500, 1960.

50 - HENRY M., et SOHIER R.
Valeur et limites des méthodes de diagnostic biologique des infections à myxovirus parainfluenzae type 1,2,3,4
Fondation MERIEUX PHAC I n° 3-4 91-101 1969.

51 - HERBERT D.H.
The roentgen features of eaton agent pneumonia
Amer. J. Roentgenol. 1966,98, 300-304.

52 - HILLEMAN M.R., HAMPARIAN V.V., KETLER A., REILLY C.M., MAC CELLAND L. CORNFELD D. and STOKES J.
Acute respiratory illness among children and adults
J.A.M.A. 180 : 445 1962.

53 - HOLZEL A., PARKER J., PATTERSON W.H., WHITE L.L.R., THOMPSON K.M., and TOBIN J.O'H
The isolation of respiratory syncitial virus from children with acute respiratory disease.
Lancet 1, 295, I963.

54 - HSIUNG G.D., ISACSON P., Mc COLLUM R.W.
Studies of a myxovirus isolated from human blood.Isolations and properties.
J. Immunol. I962, 88 : 284-290.

55 - JAMES D., CONNOR M.D.
Evidence for an etiologic role of adenoviral infections in pertussis syndrom
New Engl. J. of M. 283, nº 8, 390-394.

56 - JENSEN K.J., SENTERFIT L.B., SCULLY W.E., CONWAY T.J.WEST R.F., DRUMIY W.W.
Mycoplasma pneumoniae infection in children. An epidemiologic appraisal in families treated with oxytetracycline
Amer. J. Epidemiol. I967; 86, 419-432.

57 - JOHNSON K.M., BLOOM H.H., FORSYTH B., MUFSON M.A., WEBB P.A. and CHANOCK R.M.
The role of enterovirus in respiratory disease.
Amer. Rev. Resp. Dis. Suppl. 88 : 240, I963.

58 - KAPIKIAN A.Z., CHANOCK R.M., REICHELDERFER T.
Inoculation of human volunteers with parainfluenza virus type 3.
J.A.M.A. I96I, 178, 537-542?

59 - LEPINE P.
Virus respiratoire syncitial
Technique de laboratoire en virologie humaine 611-615.

60 - LEPINE P.
La déviation du complément.
Technique de laboratoire en Virologie humaine I75-204.

61 - LELONG M., VIALATTE J., COTLENKO M., CHANY C., NODOT A.
Isolement d'un virus produisant des syncitiums en culture cellulaire (myxovirus parainfluenzae type 3) à l'occasion d'une petite épidémie de crèche à manifestations aiguës respiratoires bénignes.
Arch. Franc. Péd. I959, 16, 145-147.

62 - LODA F.A., CLYDE W.A., GLEZEN W.P., SENIOR R.J., SHEAFFER C.I. and DENNY F.W.
Studies on the role of virus bacteria and mycoplasma pneumoniae as causes of lower respiratory tract infections in children.
J. Pediatr. 72 : 161, I968.

63 - LOURIA D.B., BLUMENFELD H.L., ELLIS J.T., KILBOURNE E.D. et ROGERS D.E.
Studies on influenza in the pandémic of I957-I958 : Pulmonary complication of influenza
J. Clin. Invest. 38 : 213, I959.

64 - LYELL A., GORDON A.M., DICK H.M., SOMMERVILLE R.G.
Mycoplasmas and erythema multiforme
Lancet 1967, 2, 1116-1118.

65 - MACASSAET F.F., KIDD P.A., BALANO C.R. et WARNER H.A.
The etiology of acute respiratory infections
J. Pediat. 72 : 829, 1968.

66 - Mac CELLAND L., HILLEMAN M.R., HAMPARIAN V.V., KETLER A., REILLY C.H., CORNFELD D. and STOKES J.J.R.
Studies of acute respiratory illness caused by respiratory syncitial virus. Epidemiology and assessment of importance
New England J. Med. 264 : 1169, 1961.

67 - MALLET R.
Les formes graves des pneumopathies à virus A.P.C.
Arch. Franc. Ped. Nov. 1966, 23, n° 9, 1037-1073.

68 - MEYER K.F.
Psittacosis group.
Amer. N.Y. Acad. Sci. 56 : 545, 1953.

69 - MORRIS J.A., BLOUNT R.E. Jr., and SAVAGE R.E.
Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 92 : 544, 1956.

70 - MUFSON M.A., MANKO M.A., KINGSTON J.R., CHANOCK R.M.
Eaton agent pneumonia : clinical features
J.A.M.A. 1961, 178, 369.

71 - MUFSON M.A., SANDERS V., WOOD S.C. et CHANOCK R.M.
Primary atypical pneumoniae due to mycoplasma pneumoniae (report of a case with residual pleural abnormality).
New Engl. J. Med. 1963, 268, 1109-1111.

72 - NICHOL K.P., and CHERRY J.
Bacterial viral interrelations in respiratory infections in children
New Engl. J. Med. 277 : 667, 1967.

73 - NORMAN L., FINE M.D., Lieutenant-Colonel LAWRENCE R., SMITH M.S., USAF and Captain PATRICK F., SHEEDY M.C., USAF.
Frequency of pleural effusions in mycoplasma and viral pneumonias
New England J. Med. 283 (n° 15) 790-793 1970.

74 - OLIVE D., CANTON P., GEORGE J.C., DUPUIS S., et DE LAVERGNE E.
Aspects cliniques et biologiques des infections à myxovirus parainfluenzae
Rev. Pediat. 1966 t.II n° 2 p.69.

75- PACCAUD M.F.
Les virus grippaux et paragrippaux.
PHAC 1969, t.I n° 3 et 4, p. 41-55.

76 - PARROT R.
Adenovirus and parainfluenzae virus
Pediat. Clin. N. Amer. I960, 7, 965.

77 - PARROT R.
Viral respiratory illness in children
Bulletin of the New York Academy of Medicine I963, 39, 629-648.

78 - PARROT R., VARGOSKO A.J., KIM H.W., CUMMING C., TURNER H., HUEBNER R.J. et CHANOCK R.M.
Respiratory syncitial virus II : Serologic studies over a 34 month period of children with bronchiolitis, pneumonia and minor respiratory disease:
J.A.M.A. 176, 653, I96I.

79 - PEYRON L.
Diagnostic des infections à myxovirus parainfluenzae 1,2 et 3, par isolement et fixation du complément.
Thèse de Pharmacie Lyon I968.

80 - PEYRON L.
Epidemiologie de la grippe humaine.
PHAC I n° 3-4 II-I9 I969.

81 - PIERSON M., DE LAVERGNE E., GILGENKRANTZ S., WORMS A.M.
Aspect clinique et épidémiologique de quelques cas d'infections à myxo-virus parainfluenzae de type III (EA 102).
Arch. Gesam. Virusfisch I963, 13, 257-264.

82 - PFEIFFER R.
Die aetiologie der influenza
Z. Hyg. Infections Kr. 13 : 357 I893

83 - RABE E.F.
Infectious croup I : etiology
Pediatrics 2 : 255, I948.

84 - RAPPORT TECHNIQUE Ser.) OMS
n° 408, I969.

85 - Ier REPORT - Expert Commitee on Respiratory virus diseases
W.H.O. Tech. Rep. Ser. I70, I959.

86 - REPORT OF A WHO SCIENTIFIC GROUP : Respiratory viruses
W.H.O. Tech. Rep. Ser. 408, I969.

87 - REGNARD J.
Les adénovirus
Gaz. Méd. Franc. T.76 N° 30 608I I969.

88 - RIPPERGER A.
Die influenza
J.F. Lehmann Verlag Munchen I892.

89 - ROSS C.A.C., STOTT E.J., Mc MICHAEL S. and CROWTHER I.A.
Problems of laboratory diagnosis of respirator syncitial virus in childhood
Arch. Gaz. Virusforsch 14 : 533 I964.

90 - SAMAILLE
Les pneumopathies virales en dehors de la grippe et des adénovirus.
Rev. de la Tub. I963, 27, 744-749.

91 - SEVER J.L.
Application of a microtechnique to viral serological investigations
J. Immund. I962, 88 : 320.

92 - SMITH C.B., FRIEDEWALD W.T. and CHANOCK R.M.
Shedding of mycoplasma pneumoniae after tetracycline and erythromycine therapy
New Engl. J. Med. 276 : 1172, I967.

93 - SOBESLANSKY O., SYRUCE K.L., BRUCKOVA M., ABRAHAMOVIC M.
The etiological role of mycoplasma pneumoniae in otitis media in children.
Pediatrics I965, 35 : 652

94 - SOHIER R.
Diagnostic des maladies à virus.
Ed. Med. Flammarion I964.

95 - SOHIER R.
La réaction de fixation du complément pendant la grippe asiatique. Son diagnostic et importance épidémiologique.
Path. et Biol. 8 : 2077, I960.

96 - SOHIER R., JEUNE M., MONNET P., FRANCOIS R., DANJOU R., HARTEMANN E., SEPETDJIAN M. et BRUNET Cl.
Pleurésies et pleuropneumopathies à mycoplasma pneumoniae chez l'enfant.
Press. Med. I968, 76 (n° 52) 2463.

97 - SOHIER R., SEPETDJIAN M.,
Les infections à mycoplasme chez l'homme
Pres. Med. I968, 76 (n° 52) 2457.

98 - SOHIER R., THIVOLET J., FREYDIER J. et CHALLUT THAL F.
Reaction de fixation du complément chez les sujets atteints de grippe asiatique et rôle de l'âge dans l'élaboration des anticorps réagissant avec les différents antigènes du groupe A.
Ann. Inst. Pasteur 96 : 513-23, I959.

99 - STERNER G., et TUNEWALL G.
Acute respiratory illness in children. A combined bacteriological and virological study
Acta Paed. Scand. 51 : 349, I962.

100 - STERNER G., SVEDMYR A., TUNEWALL G., FORSGREN H., FRANSEN H., WOLONTIS S. et GRIBBE P.O.
Infection with bacteria mycoplasma and viruses in acute respiratory illness.
Acta Med. Scand. 182 : 805, I967.

101 - STUART-HARRIS C.H.
Influenza and other virus infections of the respiratory tract.
Edward Arnold London I965.

102 - TAYLOR M.J., BURROW G.N., STAUCH B., HORSTMANN D.M.
Meningoencéphalites associated with pneumonitis due to mycoplasma pneumoniae
J.A.M.A. I967, I99 : 8I3-8I6.

103 - TAYLOR-ROBINSON D. and BYNOE M.L.
Parainfluenzae 2 virus infections in adults volunteers
J. Hyg. I963, 61 : 407-4I7.

104 - TAYLOR-ROBINSON D., SOBESLANSKY O., JENSEN K.E., SENTERFIT L.B., CHANOCK R.M.
Serdogic response to mycoplasma pneumoniae infection 1. Evaluation of immuno-fluorescence, complement fixation, indirect hemagglutination and tetrazolium reduction inhibition tissues for the diagnosis of infection.
Amer. J. Epidemiology I966, 83 : 287-298.

105 - TUNEWALL G., OHLSON M., SVEDMYR A., VON ZEIPEL B., FRISK A., HEDLUND P., LAMBERGER B. et JERNELIUS N.,
Aetiologic agents in respiratory illness. Occurence of bacteria and of serologic reactions against viruses and bacteria in acute respiratory illness.
Acta Med. Scand. 174 : 237, I963.

106 - TURK D.C., and MAY R.J.
Haemophilus Influenzae : its clinical importance
The English Universities press London I967

107 - TYRELL D.A.J.
Discovering and defining the etiology of acute respiratory viral diseases.
Amer. Rev. Dis. Supplt.88 : 77 I963.

108 - WEISER O.L., HIGAKI H.H., NOLTE L.B.
Mycoplasma pneumoniae complement fixing antibody titers at birth.
Amer. J. Clin. Path. I967, 47 : 641-642.

109 - WENNER H.A., CHISTODOULOPOULOU G., WESTON J., TUCKER V. et LIU C.
The etiology of respiratory illness occuring in infancy and childhood
Pediatrics 31:4, I963.

110 - WIGAND R., BURMEISTER W., ABABIO A.R., BAUER H. et LANG P.
Zur atiologic und klinik der atenwegsinfektionen im kindesalter I:Mitteilung Virologiske untersuchungen.
Mschr Kinderheilk 113 : 593, I965.

111 - WIGAND R., LOW R., BURMEISTER W. and ADAMS W.
Zur atiologie and klinik der atemwegs infektionen in kindesalter II : Mitteilung : bakteriologische befunden und antikamalysni-reaktionen
Mschr Kinderheil. 113 : 597, I965.

112 - WIGAND R. und BURMEISTER W.
Virusserologische untersuchungen und antihamolysin reaktionen bei akuten infektionen der atemwege
Arch. Kinderheilk 177 : 48, I968.

113 - WILLARD C.Y. and HANSEN A.E.
Bacterial flora of the nasopharynx in children. Influence of respiratory infections and previous antimicrobial therapy.
Amer J. Dis. Child. 97 : 318, I959.

114 - WITLIN
Detection of antibodies by microtitratir techniques
Micropathologica and mycologia applicata Vol.33 Fo 3-4 241-257 (I967).

115 - WULFF H., KIDD P. and WENNER A.
Etiology of respiratory infections. Further studies during infancy and childhood
Pediatrics 33 : 30 I964.

116 - WULFF H., KIDD P. and WENNER H.A.
Respiratory syncitial virus : observations and antigenic heterogeneity
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115 : 240, I964.